

Aus der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung
an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. W. Leidl

Zur Geburtseinleitung beim Schwein mit einem Prostaglandin-F_{2α}-Analog

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München



Von
Taslima Diallo
aus
Garaya (Guinea)

1976



3721

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik des Fachbereiches Tiermedizin der Universität München, dem Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Georg-August-Universität Göttingen und der Bayerischen Landesanstalt für Tierzucht, Grub

Zur Geburtseinleitung beim Schwein mit einem Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analog¹⁾

Von Taslima Diallo aus Garaya (Guinea)

Zusammenfassung

Im Verlauf der Untersuchungen wurde der geburtsinduzierende Effekt des $PGF_{2\alpha}$ -Analog RS-9390 unter besonderer Berücksichtigung des Puerperiums sowie des Wurfgewichtes und der Überlebensrate der Ferkel überprüft. Die Versuchssauen wurden einer Kontroll- und vier Behandlungsgruppen zu je vier oder fünf Tieren zugeteilt, wobei die Kontroll- ein Placebopräparat und die Versuchsgruppen 0,55, 1,67, 5,00 bzw. 15,00 mg Wirkstoff am 110. Graviditätstag intramuskulär verabreicht bekamen.

Bei der Kontrollgruppe trat die Geburt im Mittel 121 Stunden nach der Applikation des Placebos ein und unterschied sich damit zeitlich um ca. 20 bzw. 64 Stunden von der ersten bzw. zweiten Dosierungsgruppe (0,55 bzw. 1,6 mg). Durch die Applikation von 5,00 bzw. 15,00 mg des Analogs konnte demgegenüber die Geburt innerhalb von 23 bzw. 27 Stunden eingeleitet werden.

Die durch diese beiden Dosierungen erreichte Vorverlegung der Geburt auf den 111. Graviditätstag zeigte weder in der Geburtsphase noch im Puerperium Nachteile für die Muttersauen. In bezug auf Geburtsgewicht und Überlebensrate der Ferkel war eine Tendenz zu erhöhten Ferkelverlusten festzustellen.

Weitere Versuche zur Bestimmung der optimalen Dosis zeigten, daß keine der geprüften Prostaglandin-Analog-Mengen unter 5,0 mg pro Tier zu einem sicheren Erfolg bei der Geburtseinleitung führt. 4 Sauengruppen zu je 5 Tieren bekamen am 111. Graviditätstag 5,0, 4,0, 3,0 bzw. 2,0 mg/Tier intramuskulär injiziert. Während mit der 5,0 mg Dosierung nur eine Sau auf die Behandlung nicht ansprach, waren es 2 bzw. 4 Tiere bei der 4,0 und 3,0 bzw. 2,0 mg Gruppe. Die Überlebensrate der Ferkel, die am 112. Tag der Trächtigkeit zur Welt kamen, lag um ca. 4% höher als die derjenigen, die schon am 111. Tag durch die i.m. Applikation von 5 mg des $PGF_{2\alpha}$ -Analogs geboren wurden. Die Geburtseinleitung mit der gleichen Dosis bei 7 hochträchtigen Sauen bewirkte eine signifikante Senkung der Progesteronkonzentration im Blut von 2,3 ng/ml vor der Applikation auf 4,7 ng/ml 12 Stunden danach. Bei 6 Kontrolltieren betrug sie 10,4 ng/ml 12 Stunden nach Injektion eines Placebopräparates.

Sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei der Versuchsgruppe ist ein — jedoch nicht immer signifikanter — Anstieg der freien Gesamtöstrogene zu verzeichnen. Dieser Anstieg scheint bei den mit $PGF_{2\alpha}$ -Analog behandelten Tieren schneller vonstatten zu gehen. Die Werte bewegen sich zwischen $4,5 \pm 1,9$ ng/ml vor der Applikation und $6,1 \pm 4,0$ ng 9–12 Stunden danach.

Da die im Vergleich zu den Kontrollen (ca. 6%) beachtlich höheren Ferkelverluste einen nicht unbedeutenden wirtschaftlichen Faktor darstellen, ist der Einsatz des Prostaglandin-Analogs zur Geburtsplanung beim Schwein nicht vor dem 111. Tag und danach nur unter Vorbehalt anzuraten.

Summary

The effect of the $PGF_{2\alpha}$ analog RS-9390 to induce parturition in the sow was investigated with special reference to the puerperium, the weight of the piglets and their survival rate.

¹⁾ Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde des Fachbereiches Tiermedizin der Ludwig-Maximilian-Universität München (1976).

Four groups of 4–5 sows were each treated by a single intramuscular injection of 0.55, 1.67, 5.00 or 15.00 mg RS-9390 respectively at the 110th day of pregnancy. As a control 5 animals were injected a placebo (phys. saline). In the control group the sows parturated 121 hours after the injection of placebo on average. Thus, they differed 20 or 67 hours respectively as compared to the first and second dosage group (0.55 and 1.67 mg). When 5.00 or 15.00 mg were applied parturition could be induced within 23 or 27 hours respectively. Advanced parturition by treatment with 5.00 and 15.00 mg RS-9390 did not have any effects on the birth process or the puerperium. No disadvantages with respect to the weight of the piglets and their survival rate were observed.

Application of less than 5 mg per animal (5.0, 4.0, 3.0 or 2.0 mg) yielded unsatisfactory results. There was one animal which did not respond to a dose of 5.0 mg. Two animals in the 4.0 and 3.0 mg group and 4 sows in the 2.0 mg group did not react too.

The survival rate of piglets born on the 112th day of pregnancy ($83 \pm 16\%$) showed no difference ($p > 0.05$) to animals born on the 111th day after i.m. treatment with 5 mg RS-9390 ($79 \pm 16\%$). The induction of parturition by treatment with 5.0 mg in 7 pregnant sows effected a significant decrease in serum progesterone from 12.3 ng/ml before application to 4.7 ng/ml 12 hours after application ($p > 0.01$). In 6 control animals it was 10.4 ng/ml before and 10.2 ng/ml 12 hours after injection of the placebo. Before and after treatment with RS-9390 and placebo respectively total free estrogen was around 4 ng/ml serum. Immediately prior to parturition, estrogen level arose to 7 ng/ml. Due to notable losses of piglets, it is advisable for economic reasons not to use prostaglandins before the 111th day of pregnancy. Thereafter their use can only be recommended with certain reserves.

Eingang des Manuskripts: 24. 2. 78

1. Einleitung

Die Möglichkeit der Personaleinsparung in großen Schweinezuchtbetrieben durch Synchronisation der Geburten und die damit verbundene Rationalisierung der Arbeit durch Gewinnung gleichaltriger Ferkel sowie die Verlegung der Geburt auf die Tagzeit und auf die Wochentage sind wirtschaftliche und arbeitstechnische Vorteile, die für den Einsatz von geburtsinduzierenden Pharmaka bei der Sau sprechen.

Weltweites Interesse und einen ungeheuren Aufschwung erfuhr die Prostaglandinforschung, nachdem KARIM u. a. (1968) zum ersten Mal über die Geburtsauslösung bei der Frau mittels Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ berichtet hatten. Die geburtsauslösende Wirkung dieses Hormons ist nach bisher bekannten Literaturhinweisen auch beim Schwein unumstritten.

In der vorliegenden Arbeit wurde der geburtsinduzierende Effekt eines Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analoges unter besonderer Berücksichtigung des Puerperiums

sowie des Wurfgewichts und der Überlebensrate der Ferkel überprüft. Weitere Untersuchungen wurden der Darstellung des Wirkungsmechanismus dieses $PGF_{2\alpha}$ -Analoges beim Schwein an Hand von Bluthormonanalysen gewidmet.

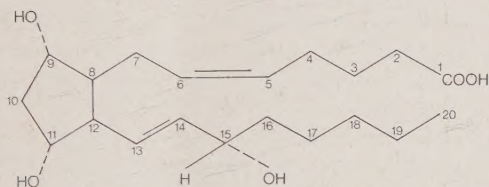
2. Literatur

2.1. Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Chemische Struktur

Die Prostaglandine sind ungesättigte Fettsäuren aus 20 Kohlenstoffatomen in Form eines Cyclopentanrings (C_8-C_{12}) mit zwei Seitenketten. Gegenwärtig werden vier Gruppen von Prostaglandinen unterschieden (ANDERSON, 1970), die durch die Großbuchstaben E, F, A und B bezeichnet werden. Die Gruppen unterscheiden sich durch die Lage der Doppelbindungen sowie durch Hydroxyl- und Ketogruppen am Cyclopentanring. Die weitere Unterteilung innerhalb der Gruppen erfolgt auf Grund des

Sättigungsgrades der Verbindungen. Die Zahl der Doppelbindungen in den Seitenketten wird mit arabischen Zahlen als Suffix angegeben, so daß man z. B. in der E-Gruppe die Prostaglandine E_1 , E_2 und E_3 unterscheidet. Die Prostaglandine der F-Gruppe besitzen eine weitere Unterscheidungsspezifität durch die Alpha- und Beta-Steuerung der Hydroxylgruppe an C_9 (SPEROFF und RAMWELL, 1970). Man unterscheidet daher Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und $F_{2\beta}$, wobei letztere Verbindung bisher in der Natur nicht nachgewiesen werden konnte.



2.2. $PGF_{2\alpha}$ in der Fortpflanzungs- und Geburtsphysiologie

2.2.1. Anwendung und Wirkungen beim Menschen

2.2.1.1. Geburtseinleitung und Abortauslösung

Die weiteren Erkenntnisse über die biochemischen und physiologischen Eigenschaften der Prostaglandine haben den Einsatz dieser Stoffe in der Fortpflanzungsphysiologie in Gang gebracht. Neben ihren therapeutischen Eigenschaften als Abortiva, Heilmittel gegen Magengeschwüre, Asthma, Hypertension etc., kann nach Applikation von $PGF_{2\alpha}$, wie KARIM u. a. 1968 erstmals berichteten, die Geburt bei Frauen ausgelöst werden. So führte die i.v. Applikation von 0,025–0,05 mg/kg KGW/Min. an zehn Frauen kurz vor dem errechneten Geburtstermin in allen Fällen zur Geburt. Die Uteruskontraktionen setzten etwa 20 Minuten nach Beginn der Infusion ein und verliefen wie im physiologischen Geschehen.

KARIM und SHARMA (1971a) konnten bei 100 Frauen zwischen der 35. und 44.

Gestationswoche durch orale Gaben von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ die Geburt auslösen. In der Gruppe der 20 mit $PGF_{2\alpha}$ behandelten Frauen wurde die Geburt bei 16 Frauen ausgelöst. Bei 5 dieser Frauen wurden die Uteruskontraktionen untersucht und registriert. Sie unterschieden sich nicht von denen einer physiologischen Geburt. Die Zeit zwischen Applikation und Geburt betrug im Mittel $23\frac{1}{2}$ Stunden. Auch bei nicht schwangeren und bei im Frühstadium schwangeren Frauen wurde $PGF_{2\alpha}$ oral eingesetzt (KARIM, 1971). Bei einer Dosis von 40,0–50,0 mg $PGF_{2\alpha}$ trat bei den nicht schwangeren Frauen eine Reizung des Gastrointestinaltraktes mit einem mehr oder weniger heftigen Durchfall auf. Die Wirkung zeigte sich 20–90 Minuten nach der Einnahme des Mittels. Blutdruck und Herzrhythmus zeigten keine Veränderungen. Bei den Frauen in der 38.–40. Schwangerschaftswoche zeigte sich schon ab einer Dosis von 5,0 mg eine Stimulierung des Uterus. Der gleiche Effekt konnte bei der i.v. Applikation von 5,0 μ g/Min. beobachtet werden. Es wurde keine Wirkung auf Herzrhythmus, Blutdruck und Gastrointestinaltrakt registriert. Bei einer vorliegenden Frühgravidität von 14–18 Wochen kam es bei einer Dosis von 25,0 mg zu Uteruskontraktionen. Höhere Dosen von 50,0 mg führten bei 4 schwangeren Frauen zu einem Anstieg der Uteruskontraktionen, zu Durchfall und Brechreiz. Die Uteruskontraktionen waren aber nicht stark und frequent genug, um einen Abort auszulösen. Diesen Effekt konnten auch BYGDEMAN u. a. (1970) bei ihren Versuchen nach der i.v. Applikation von $PGF_{2\alpha}$ zur Abortauslösung bei Frauen beobachten. ROTHBRANDL u. a. (1970) konnten eine gewisse Kontraktionsbereitschaft des Uterus in der mittleren Schwangerschaftsphase nach $PGF_{2\alpha}$ -Applikation feststellen, ohne daß es jedoch zu einem Abort kam. Im Gegensatz zu KARIM und SHARMA (1971b) beschrieben ROTHBRANDL und ADAMS (1970) bei der Ge-

burtseinleitung häufige, irreguläre Uteruskontraktionen, die nicht typisch für eine physiologische Geburt waren, obwohl sie mit derselben Dosierung arbeiteten (2,5–5,0 µg/Min. i.v.). Eine ähnliche Wirkung bei einer Dosis von 50,0 µg/Min. i.v. konnten sie auch bei nicht schwangeren Frauen nachweisen, wobei gewisse individuelle Unterschiede bei Frauen in der gleichen Zyklusphase auffielen.

Die intravenöse Applikation der Prostaglandine bedeutete einen höheren technischen Aufwand, und die orale Applikation war von Nebenwirkungen wie Erythem, Nausea und Diarrhöe begleitet. Auf Grund dieser Erfahrungen wurde nach bequemerem und für den Patienten angenehmeren Applikationsmethoden gesucht.

KARIM und SHARMA (1971c) hatten bemerkt, daß bei intravaginalen und intrauterinen Prostaglandinapplikationen manche der oben genannten Nebeneffekte entfielen. Sie versuchten dann die Verabreichung von Prostaglandin über den intraamniotischen Weg. Die Wirkung auf das Myometrium sollte nach einer langsamen Diffusion des Mittels über die fetalen Membranen stattfinden. Zehn Frauen zwischen der 13. und 22. Schwangerschaftswoche bekamen eine einmalige Gabe von 2,5–5,0 mg PGE₂ oder 25,0 mg PGF_{2α} und abortierten ausnahmslos nach einer merkbaren Stimulierung des Uterus mit nachfolgenden Kontraktionen. Zwischen Injektionszeit und Einsetzen des Abortes lagen durchschnittlich 11,4 Stunden. Bei vier Frauen wurde Nausea beobachtet, sonst traten keine Nebenwirkungen auf. Nach Versuchen an neun Frauen, die sich in der 14.–20. Schwangerschaftswoche befanden, erhielten BYGDEMÄN u. a. (1971) vergleichbare Ergebnisse. In fünf Fällen kam es zu einer Retentio secundinarum. TOPPOZADA u. a. (1971) waren der Ansicht, daß eine intraamniotische Dosis von 10,0–25,0 mg PGF_{2α} dieselbe Wirkung wie die intravenöse Gabe von 100,0 µg/Min. hätte. Nebenwirkungen

wie Erbrechen oder Durchfall sind bei der zweiten Methode siebenmal häufiger als bei der ersten. Sie waren dadurch zu erklären, daß das Mittel in die Uterusvene gelangt und über die Blutbahn den Magendarmtrakt erreichen kann. Ihre geringere Erfolgsrate mit nur 89% Abortauslösung innerhalb 28 Stunden nach Injektion und Einsetzen des Aborts in Vergleich zu KARIM und SHARMA (1971c) mit 100% bzw. 11,4 Stunden führten TOPPOZADA u. a. (1971) auf die geringere Dosierung von 10,0 bis 25,0 mg zurück. COUTINHO und MAIA (1971) kamen zu dem Schluß, daß PGF_{2α} und PGE₂ das Myometrium des nicht graviden Uterus in vivo zur Kontraktion anregen, PGF_{2α} außerdem noch die glatte Muskulatur des Eileiters stimuliert, während PGE₂ dies verhindert.

Wegen der beträchtlichen Kosten für die gereinigten natürlichen Prostaglandine, und um die beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen zu vermeiden, erlangten die synthetischen Präparate Bedeutung. Der erste Bericht über eine Prostaglandinsynthese stammt von SAMUELSSON und STÄLLBERG im Jahre 1963. KARIM u. a. (1972) bewiesen, daß das von ihnen eingesetzte PGF_{2α} — Analog im Vergleich zu natürlichem PGF_{2α} nicht nur Vorteile hatte. Das Analog (Prostaglandin F_{2α}-Methylester) zeigte je nach Applikationsweg und Art des benutzten 15-Methyl-Analogs beim Menschen eine 8- bis 400fache Wirkungsverstärkung und eine 3- bis 4fache Verlängerung der Wirkungsdauer, verglichen mit dem entsprechenden natürlichen Prostaglandin. Es traten jedoch Nebenwirkungen wie Reizungen des Magendarmsystems auf. Die Heftigkeit und Häufigkeit der Durchfälle und der Nausea bei vaginaler und intramuskulärer Verabreichung des Analogs (15-Methylester) waren viel größer als mit natürlichem PGF_{2α} und E₂. Die Wirkungsweise des 15-Methyl-Analogs könnte entweder auf einer direkten Kontraktionsstimulierung des Uterus oder einer Inhibition der Synthese

des zur Erhaltung der Gravidität notwendigen Hormons beruhen.

WIKVIST u. a. (1972) führten ähnliche Versuche mit 15 (S)-15-Methyl-PGF $_{2\alpha}$ durch und kamen zu folgenden Ergebnissen:

— Bei Frauen in der mittleren Graviditätsperiode war die Ansprechbarkeit des Uterus auf das Analog 10mal größer als auf das natürliche Prostaglandin — die Dauer der Wirkung nach einer einmaligen i.v. Applikation war im Vergleich zum natürlichen Prostaglandin länger

— durch eine einmalige extraamniotische, intrauterine Applikation in der 13.—16. Graviditätswoche konnte mit dem Analog in fast 90% der Fälle ein Abort eingeleitet werden

— eine Dilatation der Zervix konnte durch eine einmalige extraamniotische Injektion am Ende des ersten Drittels der Gravidität erreicht werden

— die intraamniotische Verabreichung von 5,0 mg 15-Methyl-PGF $_{2\alpha}$ in der 14.—24. Schwangerschaftswoche führte in 97% der Fälle zum Abort innerhalb 20 Stunden nach Injektion.

Nachdem die Wirkung der Prostaglandine bei der Frau belegt war, galt es, ihren Wirkungsmechanismus abzuklären.

2.2.1.2 Wirkungsmechanismus

Nach einem Bericht von GILLEPSIE (1972) wurde im Blutplasma von Frauen, die eine i.v. Injektion von Prostaglandin E_2 und $F_{2\alpha}$ erhalten hatten, ein erhöhter Spiegel von endogenem Oxytocin nachgewiesen. Seine weiteren Untersuchungen bei Frauen und Männern bestätigten, daß jede intravenöse Prostaglandingabe eine endogene Oxytocinfreisetzung auslöst. Den Nachweis einer positiven Korrelation zwischen Oxytocin und Prostaglandin erbrachte GILLEPSIE (1972), indem er simultan eine vergleichsweise niedrige Dosierung von 10,0 μ g PGF $_{2\alpha}$ /Min. oder 1,0 mg PGE $_2$ /Min. zusammen mit Oxytocin verabreichte. Von 20 Patientinnen abortier-

ten 17 in weniger als 48 Stunden. Zuvor hatte er schon die Prostaglandine in gleicher Dosierung ohne Oxytocin an Frauen in der 16. Schwangerschaftswoche verabreicht, jedoch kam es nur in einem Fall zu einem Abort. Er konnte so die Potenzierung einer Prostaglandinwirkung durch zusätzlich verabreichtes Oxytocin beweisen. Diese kombinierte Applikation von Prostaglandin und Oxytocin hat den Vorteil, daß zur Abortauslösung kleinere Prostaglandindosen ausreichen und so die unerwünschten Nebenwirkungen (s. o.) weitgehend ausgeschaltet werden können.

SPEROFF u. a. (1972) bestimmten bei 7 Frauen nach Applikation von PGF $_{2\alpha}$ in der 7.—20. Schwangerschaftswoche die freien Hormone im Blutplasma. Bei 3 Patientinnen bewirkte die Prostaglandingabe keine Veränderung der Östronkonzentration. Der Östradiolspiegel jedoch sank um 50—70% gegenüber den Werten vor der Infusion. Auch die Konzentration von Östriol fiel schnell während der Infusion. Der Progesteronspiegel dagegen fiel nur bei zwei Patientinnen in der 9,5. bzw. 11. Schwangerschaftswoche. Bei den übrigen 5 Frauen war keine Progesteronspiegeländerung vor dem Abort zu verzeichnen. Der HCG-Spiegel blieb vor und nach der PGF $_{2\alpha}$ -Behandlung gleich. Diese Ergebnisse widersprachen dem bei verschiedenen Tierarten festgestellten luteolytischen Effekt von PGF $_{2\alpha}$. Sie wurden damit begründet, daß der Gelbkörper zwischen der 10. und 20. Schwangerschaftswoche keine wesentliche Rolle für die Aufrechterhaltung der Gravidität spielt. Die Änderung des Östradiol- und Östriolspiegels versuchten SITERI und McDONALD (1966) mit einer Hypothese zu erklären, nach der die Produktion dieser Hormone in dieser Schwangerschaftsphase überwiegend vom Fötus getragen wird und so bei dessen Austreibung vermindert wird. Eine andere Erklärung für den abgesunkenen Östriolspiegel könnte eine indirekte Hemmung

von Enzymen oder Zellfunktionen sein, die unmittelbar an der Östrogensynthese beteiligt sind, oder die Beeinträchtigung des fetalen Kreislaufs durch den vaso-konstriktorischen Effekt des Prostaglandins. In allen Fällen, in denen der intrauterine Druck gemessen wurde, bestand eine Stunde nach der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Infusion eine Hypertonie von 40,0 bis 50,0 mm HG.

HENZL u. a. (1972) stellten bei Frauen in der Lutealphase nach einer vaginalen $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Applikation eine oxytotische Wirkung fest. Somit bestritten auch sie einen luteolytischen Effekt beim Menschen und hoben die wehenfördernde Wirkung hervor. EMBREY (1970) berichtet von in-vitro-Versuchen, bei denen die inneren Schichten des Myometriums nach $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Behandlung relativ inaktiv blieben, während sich die externen kontrahierten.

2.2.2. Anwendung bei verschiedenen Versuchstieren

2.2.2.1. Rhesusaffe

KIRTON u. a. (1971) fanden bei Versuchen in einer Rhesusaffenkolonie (*Macaca mulatta*), daß die Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in den ersten 10–12 Tagen nach der Ovulation zur Unterbrechung der Gravidität führt. In dieser Periode ist eine luteale Steroidproduktion zur Erhaltung der Trächtigkeit erforderlich (KIRTON u. a., 1970; TULLNER und HERTZ, 1966, zit. nach KIRTON u. a., 1971). Eine Erklärung der Wirkungsweise der Prostaglandine konnte darin gesehen werden, daß die bekannten Effekte (wie z. B. Störung der Hämodynamik und Kontraktionsstimulierung der glatten Muskulatur des Myometriums) auf einem direkten Eingriff in der Steroidsynthese beruhen. Bekannt war, daß die Ovariectomie bei Affen nach dem 20. Tag der Gravidität keinen Abort auslöst (KIRTON u. a., 1971). Nach s.c. oder i.v.-Verabreichung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ um den 30. und nach dem 100. Tag wurde folgender Effekt beobachtet: 6 von 11 vor dem 41. Tag behandelten Tieren und 2

nach dem 100. Tag behandelte Tiere abortierten. Von 4 zwischen dem 41. und 100. Tag behandelten Tieren abortierte keines. Weiter wurde festgestellt, daß etwa die gleiche absolute Dosis bei Affe und Mensch wirksam ist, d. h. auf kg Körpergewicht bezogen, war bei Affen eine höhere Dosis notwendig. Im Gegensatz zum Menschen wurden beim Affen häufiger Vaginalabblutungen im Verlaufe eines Frühabortes beobachtet. Als Ursachen hierfür werden unterschiedliche Implantationszeiten sowie Abweichungen im anatomischen Aufbau von Uterus und Cervix genannt (CORNER u. a., 1963; zit. nach KIRTON u. a., 1971). Die relative Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ sowie die Kontraktionsbereitschaft der Gebärmutter in den verschiedenen Graviditätsstadien sind beim Menschen und Rhesusaffen gleichzusetzen. Auch die verschiedenen Applikationsformen (vaginal, intrazervikal, subkutan, intravenös) erbrachten hinsichtlich der Wirkung keinen Unterschied.

2.2.2.2. Meerschweinchen, Kaninchen und Ratte

DONOVAN und TRACZYK (1962; zit. nach POYSER u. a., 1970) bewiesen, daß Uteruskontraktionen bei Meerschweinchen eine Regression des Gelbkörpers zur Folge haben. Diese Wirkung schrieben sie dem durch die Uteruskontraktionen freigegebenen Luteolysin, einem damals chemisch noch unbekannten Stoff zu, der später als $\text{PGF}_{2\alpha}$ identifiziert wurde (POYSER u. a., 1970; GUTKNECHT und JOHNSON, 1972). PHARRIS und WYNGARDEN (1969) gelang es, durch die s.c.-Applikation von 1,0 mg/kg KGW/Tag $\text{PGF}_{2\alpha}$ die Dauer der Pseudogravidität bei Ratten zu verkürzen. Die gleichen Effekte wurden beim Meerschweinchen (BLATCHLEY und DONOVAN, 1969) Affen (KURTON u. a., 1970; zit. nach KIRTON u. a., 1971) und pseudograviden Hamster (HANSEL, 1970; zit. nach KIRTON, 1971) beobachtet.

BLATCHLEY und DONOVAN (1969 und 1970) demonstrierten die luteolytische

Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ an hysterektomierten Meerschweinchen. Eine Luteolyse mit anschließendem Abort beim Kaninchen konnten KOERING und KIRTON (1973) mit $PGF_{2\alpha}$ auslösen. Sie stellten dabei am Uterus morphologische (Uterusretraktion) und am Ovar histologische (Vakuolenbildung im corpus luteum) Veränderungen fest. Der Effekt auf den Uterus war abhängig vom Graviditätsstadium. Auch GUTKNECHT u. a. (1972) berichteten beim Kaninchen über eine Luteolyse mit anschließender Gewichtsabnahme des Gelbkörpers. Eine Abnahme der ovariellen Progesteronkonzentration als Folge der luteolytischen Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ wurde bei pseudograviden Ratten von PHARRIS und WYNGARDEN (1969) festgestellt. Es war ihnen aber bekannt, daß die Progesteronsynthese nicht gehemmt wird, wenn man beispielsweise die Ovarien pseudogravidier Ratten in einem $PGF_{2\alpha}$ -Bad inkubiert. Dieses Phänomen wurde damit begründet, daß die luteolytische Wirkung des Hormons durch einen indirekten Mechanismus über den Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Komplex zustande kommt. PHARRIS und WYNGARDEN sahen dagegen den Vasokonstriktionseffekt als eigentliche Ursache der Luteolyse an. GUTKNECHT u. a. (1969) gelang die Abortauslösung bei Kaninchen durch eine s.c.-Applikation von 2,0 mg $PGF_{2\alpha}$ pro Tag über 3 Tage hinweg zwischen dem 4. und 12. Tag p. coit. Mit einer einmaligen Gabe von höheren Dosen waren sie nicht erfolgreich. AIKEN (1972) stellte zunächst die Hypothese auf, daß das physiologisch bei Geburt und Abort auffindbare Prostaglandin eine Konsequenz und nicht die Ursache der Geburt bzw. des Aborts gewesen sein könnte. Mit den Prostaglandin-Inhibitoren Aspirin und Indomethacin konnte er aber die $PGF_{2\alpha}$ -Wirkung hemmen und somit einen Abort beim Kaninchen verhindern. Dadurch wurde bewiesen, daß $PGF_{2\alpha}$ auslösendes Moment und nicht Resultante der Geburt ist. Die eintretende hohe

Mortalität der Früchte bei Geburten nach Prostaglandinblockierung wurde damit begründet, daß die Kontraktion der Gefäße, speziell der Nabelvene, nicht ausreichend gewährleistet wurde. Andererseits aber stellten MOSLER u. a. (1972) beim Kaninchen nach $PGF_{2\alpha}$ -Applikation einen starken Effekt auf den Fötoplazentarkreislauf fest, der eine fetale Bradykardie bedingte. Dieser Nebeneffekt ist von besonderer Bedeutung für die Überlebenschance des Fetus.

GANS (1972) beobachtete bei der Ratte nach Prostaglandinapplikation eine Stimulierung des Uterus zu Kontraktionen unterschiedlicher Stärke in jedem Zyklusstadium. Seiner Meinung nach vermindert eine Prädominanz von Östrogenen die Kontraktionsbereitschaft des Uterus nach Prostaglandinapplikation, während Progesterondominanz den Östrogeninhibitionseffekt ausschaltet. Man erklärte dieses Phänomen mit einem Feed-back-Mechanismus: Der Uterus ist empfindlicher gegenüber exogen zugeführtem Prostaglandin und Oxytocin, wenn endogenes Prostaglandin knapp ist.

2.2.3. Anwendung bei den Haustieren

2.2.3.1. Rind und Schaf

Abortauslösung und Geburtseinleitung

LAUDERDALE (1972) berichtete über die Abortauslösung mit $PGF_{2\alpha}$ beim Rind (s. Literaturübersicht). Er beobachtete einen eindeutigen luteolytischen Effekt anhand sinkender Plasmaprogesteronwerte. Als unerwünschter Nebeneffekt des mit Prostaglandin ausgelösten Aborts wird die Retentio secundinarum angesehen (LAUDERDALE, 1972). Der gleiche Effekt wurde bei 27 von 46 Tieren nach Anwendung von Dexamethasonen und anderen Kortikoiden zur Abortauslösung bei Rindern festgestellt (ADAMS und WAGNER, 1970). Eine gleichzeitige i.m.-Injektion von 6,0 mg Östradiolbenzoat zusammen mit Dexamethason soll jedoch die Zahl der Retentionen herabsetzen (GARVERICK u. a., 1972).

In der folgenden Tabelle werden wichtige Literaturhinweise über die Geburtseinleitung und ebenso die Abortauslösung beim Rind mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ und seinen Analogen zusammengefaßt.

Der Geburtsverlauf nach intravenöser Applikation von 30,0 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ beim Rind wird von ZEROBIN u. a. (1973) als rasch und unkompliziert beschrieben. Alle klinischen Symptome und Verhaltensweisen einer spontanen Geburt konnten beobachtet werden. Nach der Prostaglandin-Applikation trat schnell eine Eutervergrößerung mit anschließender Lactogenese ein. Das Kolostrum erschien in Qualität und Quantität normal. In vielen Fällen jedoch wurde eine Retentio secundinarum beobachtet. ZEROBIN u. a. (1973) deuten dies als Störung im Trennungsmechanismus von maternaler und fötaler Plazenta. In ihren Untersuchungen hatte sich jedoch in allen Fällen die Plazenta 4–10 Tage nach der Geburt meist ohne Komplikation gelöst. Nach HENRICKS u. a. (1975) ist auch mit einem erhöhten Auftreten von Schwebgeburten zu rechnen.

Die Rolle dieses Hormons in der Geburtsphysiologie beim Schaf ist von LIGGINS und GRIEWES (1971) beschrieben worden. Sie haben bei 9 von 10 gebärenden Schafen aus dem Uterusvenenblut $\text{PGF}_{2\alpha}$ isolieren können. Auch bei Ausbleiben der Geburt zum physiologischen Geburtszeitpunkt durch Progesterongabe wurde $\text{PGF}_{2\alpha}$ nachgewiesen. Das spricht dafür, daß dieses Hormon, wie bereits beim Kaninchen erwähnt, keine Konsequenz des Geburtsaktes ist.

HEARNshaw u. a. (1973) infundierten bei Schafen am 13.–16. Tag nach dem Decken über insgesamt 9 Stunden 67,0 μg $\text{PGF}_{2\alpha}$ in die Uterusvene (ipsilateral zum Ovar, welches den Gelbkörper enthielt) und konnten bei 10 von 12 behandelten Tieren einen Abort mit nachfolgendem Östrus induzieren. Damit einhergehend wurde ein Absinken der Plasmaprogesteronkonzentrationen festgestellt. In einer neueren Untersuchung von Ins-

KEEP und PEXTON (1974), bei der 200,0 μg $\text{PGF}_{2\alpha}$ intraovariell am 1.–20. Graviditätstag injiziert wurden, konnten bei 3 von 8 behandelten Schafen Abort und eine neue Brunst ausgelöst werden.

Wirkungsmechanismus

PHARRIS (1971) vermutete einen Kausalzusammenhang zwischen der luteolytischen Wirkung des Prostaglandins und der Unterbrechung der Gravidität bzw. der Auslösung der Geburt bei den verschiedenen Versuchs- und Haustieren. LOUIS u. a. (1973a, b) versuchten mit intramuskulärer und intravaginaler Applikation von jeweils 30,0 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ den Zyklus bei Färsen zu beeinflussen und eine Brunst zu induzieren. Zwischen den beiden Applikationsarten bestanden keine bedeutenden Unterschiede. Die Hormonwerte, gemessen in 3 Zyklusstadien, verdeutlichen den Prostaglandineinfluß auf den Gelbkörper: Im Dioestrus verabreicht, fiel der Blutserumspiegel des Progesterons von 4,0 ng/ml als Ausgangswert auf 1,6 ng/ml nach 12 Stunden bzw. auf 0,8 ng/ml nach 24 Stunden. Er blieb mehr als 5 Tage lang niedrig (0,5–1,0 ng/ml). Die i. m. Applikation am 3. Zyklustag blieb ohne sichtbaren Effekt, der Progesteronspiegel stieg wie bei den unbehandelten Färsen konstant an. Versuchs- wie Kontrolltiere wiesen einen 19tägigen Zyklus auf. Von den 6 Tieren mit intravaginaler Behandlung im Dioestrus sprach eines nicht an: Es kam erst nach Ablauf eines normalen Zyklus von 19 Tagen in den Östrus. Bei den anderen 5 Tieren sank der Progesteronspiegel von durchschnittlich 4,6 ng/ml nach 12 Stunden auf 2,4 ng/ml ab. 72 Stunden post injectionem betrug die Progesteronkonzentration im Durchschnitt 0,6 ng/ml. Es wurde also mit 30,0 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ intramuskulär und intravaginal eine Luteolyse im Dioestrus (9.–13. Zyklustag) mit anschließender Brunst und Ovulation (nach 104 ± 6 Stunden) erreicht. Im Metoestrus (3. Zyklustag) wirkte die-

Literaturübersicht über den Einfluß verschiedener Prostaglandinpräparate, Dosierungen und Applikationsformen auf den Geburtsvorgang beim Rind (nach HOLTZ und LINDLOFF; 1976)

Behandlungszeitpunkt (Trächtigkeitstag)	Art des Präparates	Dosierung und Applikationsform	Anzahl beh. Tiere	Rea- genten	Intervall Appl. — Abort bzw. Geburt	Autor
2. Drittel der Trächtigkeit (125) letztes Drittel (240—284)	PGF _{2α}	30 mg i.v. (V. jug.)	1	0	kein Abort	ZEROBYN et al. (1973)
verl. Trächtigkeit	PGF _{2α}	5—10 mg i.v., i.u.	10	10	2,9 Tage (1—6)	
2. Drittel (113)	PGF _{2α}	10—15 mg i.v., i.u.	12	12	2,08 Tage (1—4)	
12. Woche tragend (1. Drittel)	PGF _{2α}	100 mg i.v.	1	0	kein Abort	
	PGF _{2α}	20 µg/min f. 4 h + 40 µg/min f. 2 h + 80 µg/min f. 90 h (= 16,8 mg in 7 1/2 h i.art. (Uterusarterie))	1	1	5 Tage	LAMOND et al. (1973)
10. Woche tragend (1. Drittel)	PGF _{2α}	1 mg alle 30 min über 12 h dann in 4-h-Intervallen weitere 4 Injektionen (= 28 mg in 28 h) i.art. (Uterusarterie)	1	1	5 Tage	
7. Woche tragend	PGF _{2α}	1 mg in 2-h-Intervallen über 12 h, dann weitere in 4-h-Intervallen (= 10 mg in 10 Injekt. über 28 h) i.u. (über Katheter zwischen Endometrium und Chorion)	1	1	5 Tage	
40—120 Tage	PGF _{2α}	45 oder 150 mg i.v. oder s.c.	20	20	2—7 Tage	LAUDERDALE (1972)
40—120 Tage	PGF _{2α}	15 oder 30 mg i.v. oder s.c.	6	3	14 Tage	
40—120 Tage	PGF _{2α}	1 mg i.v. oder s.c.	3	0	kein Abort	
6—14 Tage vor dem Geburtstermin (= 283 Tage)	PGF _{2α}	5, 10 + 10 mg Östradiol/Tag an 3 Tg.; am 3. Tg. 20 mg PGF _{2α} i.m.	42	38	42,8 ± 2,3 h	SPEARS et al. (1974)
267. Tag	PGF _{2α}	30 mg	12	12	90 ± 17 h	HENRICKS et al. (1975)
267. Tag	PGF _{2α}	30 mg, anschließend 400 µg Östradiol- 17β tgl. bis zur Geburt	14	14	138 ± 28 h	

selbe Dosis nicht luteolytisch. Eine vollständige Luteolyse konnte demnach nur in Verbindung mit einem aktiven Gelbkörper induziert werden.

Über die Fertilität von Rindern nach Prostaglandinbehandlung berichteten verschiedene Autoren. Nach FULKA u. a. (1975) ist die Konzeptionsrate nach normaler, physiologisch ausgelöster Brunst durchschnittlich 57,2% und nach Prostaglandin-induzierter Brunst durchschnittlich 58,6%. Ähnliche Beobachtungen bei Zyklussynchronisationsversuchen mit PGF_{2α} machten ROCHE (1974) und INSKEEP (1973). Auch LAUNDERDALE u. a. (1974) berichteten beim Rind über eine Trächtigkeitsquote von 53,3% bei 122 Kontrolltieren und 52,2 bzw. 55,8% bei 2 Versuchsgruppen (insgesamt 155 Tiere) nach PGF_{2α} — Behandlung. HARTL (1974) berichtete, daß es mit Dosierungen zwischen 20,0 und 40,0 mg PGF_{2α} bei einmaliger Applikation in keinem von vier Fällen gelungen ist, eine vollständige Luteolyse beim Rind einzuleiten. Erst mit 2 Injektionen in 7stündigem Abstand konnte er eine rasche und vollständige Luteolyse erreichen, die am 3. und 4. Tag nach der Injektion eine Brunst bzw. Ovulation induzierte. Analoge Ergebnisse beobachtete er nach gleichzeitiger i.m. und intravaginaler Verabreichung von PGF_{2α}. Für die Auslösung einer vollständigen Luteolyse schienen unterschiedliche Resorptionsverhältnisse ausschlaggebend zu sein. Weiter gelang es ihm, mit dem Prostaglandin-Analog ICI 80996 in jedem von 7 Fällen mit einer Dosis von 0,5 mg i.m. eine Luteolyse innerhalb von durchschnittlich 18,7 Stunden herbeizuführen. Voraussetzung für den Erfolg der Behandlung ist das Vorhandensein eines sezernierenden Gelbkörpers zum Zeitpunkt der Injektion. Mit einem Vorläufer von ICI 80996, dem Präparat ICI 79939, behandelten Tervit u. a. (1973) Kalbinnen. Bei mit PMSG vorbehandelten Tieren konnten sie durch 2 intramuskuläre Injektionen im Abstand von 24 Stunden (0,8 mg am 1. Tag

und 0,2 mg am 2. Tag) die Brunst auslösen; bei nicht superovulierten Tieren genügte eine einmalige Applikation von 1 mg i.m. zur Brunstausslösung. Die Untersuchungen von BOBRIK (1973) zeigten, daß PGF_{2α} und PGE₂ in vitro das Myometrium von Rind und Schaf zu Kontraktionen im Oestrus stimuliert, wobei das Myometrium vom Schaf empfindlicher reagiert als das des Rindes.

Es war allgemein bekannt, daß der Uterus bei verschiedenen Säugetieren einen Einfluß auf die Gelbkörperfunktion hat. Seit den Beobachtungen von LOEB (1923), daß die Hysterektomie beim Meerschweinchen während der Gelbkörperphase ein Persistieren des Gelbkörpers zur Folge hat, wurde dieser Befund auch beim Rind und Schwein sowie bei der scheinträchtigen Ratte und beim Goldhamster bestätigt (ANDERSON u. a. 1969; MOOR, 1968). Experimentelle Arbeiten zeigten, daß auch beim Schaf ähnliche Verhältnisse vorliegen. Einer Verpflanzung des Ovars allein an den Hals — der Uterus blieb im Abdomen — folgte eine luteale Retention (GODING u. a., 1967b; zit. nach MCCracken, 1971). Einer Verpflanzung des Uterus allein (ein Ovar blieb im Abdomen) folgte auch eine Retention des Gelbkörpers (GODING u. a., 1967a; zit. nach MCCracken, 1971). Nur einer Verpflanzung von Ovar mit seinem zugehörigen Uterushorn als zusammenhängendes Gewebe folgte eine reguläre Geldkörperregression (HARRISON u. a., 1969a; 1970a; zit. nach MCCracken, 1971). KIRACOFÉ u. a. (1966; zit. nach MCCracken, 1971) beobachteten nach der Unterbindung der Uterusarterie und -vene eine Gelbkörperretention, während die Ligatur der Arterie allein ohne diesen Effekt blieb. Diese Ergebnisse wiesen auf einen luteolytischen Faktor im Uterusvenenblut hin. Durch andere Versuche, wie Uterusvenenbluttransfusionen von Spendertieren, die sich am 15. Zyklustag (Zeit für die normale Gelbkörperregression beim Schaf) befanden, an Empfängertiere in der Lutealphase, konnte die-

ser luteolytische Effekt bestätigt werden, wobei die Tiere 24 bis 48 Stunden nach der Behandlung Brunsterscheinungen aufwiesen (KIRACOFÉ u. a. 1966; zit. nach McCracken, 1971). Aus diesen Erkenntnissen formulierten PHARRIS u. WYNGARDEN (1969) die Hypothese, daß die Substanz mit dem luteolytischen Effekt $PGF_{2\alpha}$ sein könnte, da es zudem im Uterus in reichlichem Maße vorkommt (PICKLES, 1966; EGLINTON u. a., 1963; HALL, 1966; zit. nach McCracken, 1971). Bezüglich des Weges im Kreislauf stellten HIXON und HANSEL (1974) fest, daß $PGF_{2\alpha}$ direkt vom Uterus in die Ovararterie gelangt (40 Minuten nach Applikation war ein Anstieg der Prostaglandinkonzentration in der Ovararterie zu verzeichnen). Diese Tatsache bestätigt auch Ergebnisse von McCracken u. a. (1972) und ebenso von BARRETT u. a. (1971), sowie LAMOND und DROST (1973), die annahmen, daß dieser Transport nach dem Gegenstromprinzip verläuft.

McCracken (1971), McCracken u. a. (1970) untersuchten die luteolytische Funktion von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ am Schaf. Eine 60minütige Infusion unterschiedlicher $PGF_{2\alpha}$ -Konzentrationen in das Ovar bewirkte nach einem anfänglichen Anstieg der Progesteronsekretion eine Senkung des Plasmaspiegels unter dem normalen Wert von Kontrolltieren im gleichen Zyklusstadium. Der ovarielle Blutfluß fiel nach einem initialen Anstieg auf normale Werte zurück. Nach Applikation von 50,0 µg/Stunde über 6 Stunden hinweg, beobachtete man nach einem initialen kurzen Anstieg von Blutstrom und Progesteronspiegel nach 60 Minuten einen Abfall des letzteren unter die Kontrollwerte. Nach 24 Stunden war kein Progesteron mehr nachzuweisen und nach 48 Stunden zeigten die Versuchstiere einen ausgeprägten Oestrus mit einem deutlichen LH-Gipfel im Plasma. Der ovarielle Blutfluß sank im Gegensatz zu den Ergebnissen von SHORT u. a. (1963; zit. nach McCracken, 1971) sowie MATTNER und THORBURN (1969; zit. nach McCracken, 1971) nicht

unter die Normwerte ab. Diese Wirkung auf den Blutfluß läßt auf eine Beeinflussung der Gefäße im Sinne einer Vasokonstriktion schließen. Man könnte nun folgern, daß der Effekt der Gelbkörperretention nach Prostaglandin bei räumlicher Trennung von Uterus und Ovar — wie in den Untersuchungen am Schaf experimentell festgestellt — auch darin begründet sein könnte, daß $PGF_{2\alpha}$ im peripheren Kreislauf (besonders in der Lunge) schnell metabolisiert und damit unwirksam wird (DIPER und VANE, 1969; zit. nach McCracken, 1971). Um beweisen zu können, daß der luteolytische Effekt nur auftritt, wenn das Prostaglandin direkt in das Ovar injiziert worden ist, wurde einem Schaf mit einem in die linke Halsseite autotransplantierten Ovar in die rechte Jugularvene eine Dosis von 25,0 µg $PGF_{2\alpha}$ in der Stunde infundiert. Dabei handelte es sich um die Dosis, die bei einer ovariellen Applikation einen positiven Effekt, d. h. Luteolyse, bewirkte. Weder eine Senkung der Progesteronsekretion noch eine Verminderung des Blutflusses fanden statt. Überraschenderweise registrierte man einen Anstieg des Progesteronspiegels, der auf einen direkten oder indirekten systemischen Stimulierungseffekt von $PGF_{2\alpha}$, z. B. auf die Hypophyse, zurückgeführt wurde.

Weiterhin wurde ein östrogenbindendes Rezeptorprotein im Gelbkörper der Kuh nachgewiesen (KIMBALL und HANSEL, 1974; zit. nach HIXON und HANSEL, 1974). HIXON und HANSEL (1974) registrierten nach $PGF_{2\alpha}$ -Applikation beim diöstrischen Rind einen Anstieg an freien Plasmaöstrogenen bei noch hohem Progesteronspiegel. Von dieser Tatsache ausgehend, vertraten sie die Ansicht, daß die Oestrogene eine wesentliche Rolle bei der luteolytischen Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ spielen könnten und mit dem Prostaglandin in positiver Korrelation stehen.

Die biochemische Wirkung des $PGF_{2\alpha}$ am Wirkungsort ist wahrscheinlich auf eine Hemmung der Cholesterolesterase

in den Gelbkörperzellen zurückzuführen. Damit wird die Bildung von Cholesterol, dem metabolischen Vorläufer für die Progesteronsynthese, unterbunden (BEHRMANN u. a., 1971; CADWELL u. a., 1972a). Neben diesem Wirkungsmechanismus wird auch die Möglichkeit eines vasokonstriktorisches Effekts von $\text{PGF}_{2\alpha}$ — wie schon erwähnt — diskutiert (PHARRIS, 1971), wobei die Blutversorgung der Ovarien und des Gelbkörpers reduziert und dadurch eine Luteolyse induziert wird. Ein dahingehender Beweis gelang bisher nur bei der Ratte (PHARRIS und WYNGARDEN, 1969).

2.2.3.2. Stute

DOUGLAS und GINTHER (1972; zit. nach ALLEN und ROWSON, 1973) haben bewiesen, daß eine einmalige s.c. Injektion von 1,25—1,0 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ am 6. Tag nach der Ovulation eine bedeutende Abkürzung des Dioestrus bei der Stute zur Folge hat. Mit dem Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ — Analog ICI 79939 erreichten ALLEN und ROWSON (1973) einen luteolytischen Effekt, vorausgesetzt, daß die Behandlung zwischen dem 4. und 13. Tag des Zyklus stattfand. Mit einer Dosis von 2,0—4,0 mg des Analogs RS-9390 s.c. erzielten WITHERSPOON u. a. (1975) bei 80 Stuten (verabreicht 8—10 Tage nach Östrus) eine Luteolyse bei allen im Versuch stehenden Stuten. Charakteristisch war eine deutliche Senkung des Progesteronspiegels in den ersten 48 Stunden nach der Behandlung. Im Gegensatz zu dem natürlichen $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurden bei diesem Analog keine Nebeneffekte wie Schwitzen und Kolik beobachtet. 76% der Versuchsstuten zeigten eine Rosse mit einer Ovulationsrate von 68%, wobei 77% der behandelten Stuten konzipierten.

2.2.3.3. Schwein

Physiologie und Endokrinologie im Fortpflanzungs-geschehen

Das während der Gravidität vorherrschende Gelbkörperhormon wird mit herannahender Geburt in geringerer Menge gebildet (SHORT, 1957; zit. nach

MINAR und SCHILLING, 1970). Allgemein ist bekannt, daß erst durch Östrogene die Uterusmuskulatur für Kontraktionsreize sensibilisiert wird. Bei Überwiegen von Progesteron wird, nach Untersuchungen der meisten Autoren, die Kontraktionsbereitschaft des Uterus herabgesetzt (TRÖGER, 1968). Neurophysiologisch wird diese Wirkung u. a. so gedeutet, daß Progesteron die Erregungsbildung und Erregungsfortleitung durch Hyperpolarisation der Zellmembran blockiert (SSAPO, 1961; zit. nach MINAR und SCHILLING, 1970) oder die Natriumübertragungsmechanismen gehemmt werden, und dadurch das Membranpotential zunimmt (JUNG, 1964; zit. nach MINAR und SCHILLING, 1970). Bei Labortieren konnten durch exogene Progesterongaben, die die Oxytocinwirkung verminderten, Graviditäten verlängert werden. Die Feten wurden mehrere Tage später geboren oder die Geburten vollständig unterdrückt, was ein Absterben der Feten zur Folge hatte (FUCHS und KOCH, 1961; SUCHOWSKY, 1962; zit. nach MINAR und SCHILLING, 1970). MINAR und SCHILLING (1970) konnten durch orale Gestagengaben oder Progesteroninjektionen auch beim Schwein Geburten vor dem 115. Trächtigkeitstag unterdrücken. Mit der Behandlung wurde dabei relativ spät, am 111./112. Trächtigkeitstag, begonnen.

SHAERER u. a. (1972) untersuchten das physiologische Hormonverhältnis bei der Sau in der Hochgravidität, in der Geburt und in der Laktationsphase und stellten fest: Der Anstieg der Progesteronkonzentration begann am 98. Tag der Gravidität und erreichte ein Plateau (auch Maximum) am 110. Tag. Die Progesteronkonzentration fiel kurz ante partum auf 12,5 ng/ml ab, blieb während der Geburt auf diesem Niveau und ging während der ersten drei Laktationstage auf 5,0 ng/ml zurück. Ein bedeutender Anstieg der Östradiol-17 β -Konzentration zeichnete sich am 4., 3. und 2. Tag vor der Geburt mit einem Gipfel von über 200,0 pg/ml am 3. Tag

ab. Die Konzentration von 20,0 pg/ml während der Geburt blieb bis zum 5. Laktationstag unverändert. Am 6. Tag stieg sie auf 180,0 pg/ml und überschritt diesen Wert am 7. Tag. Am 8. und 9. Tag wurden wieder niedrige Werte registriert.

Bei den Untersuchungen von MOLOKWU und WAGNER (1973) begann der Progesteronspiegel am 5. Tag vor der Geburt zu sinken, erreichte 0,5 ng/ml am 1. Tag p.p. und blieb danach konstant. Der Östronspiegel stieg von 1,14 pg/ml am 6. Tag a.p. auf 2,36 pg/ml am 2. Tag a.p. und 6 pg/ml am 6. Tag p.p. Der Östradiolspiegel stieg von 46,0 pg/ml am 6. Tag a.p. auf 75,0 pg/ml am 2. Tag a.p. und am 6. Tag p.p. auf 5,5 pg/ml. Bei ASH und HEAP (1975) betrug die Progesteronkonzentration zwischen 6,0 und 12,0 ng/ml Plasma in der Hochgravidität und fiel vor Einsetzen der Geburt. Die Werte der ungebundenen Östrogene (es dominiert Östron) stiegen auf über 3,0 ng/ml und fielen nach der Geburt. Es wurde unter anderem festgestellt, daß die Konzentration an freiem Progesteron und Östrogen während der Geburt im Blutplasma der plazentaren Venen höher als im Blutplasma der maternalen Jugularvene liegen. Dies kann als Zeichen dafür gewertet werden, daß diese Hormone in der Plazenta synthetisiert werden.

Geburteinleitung, Abortauslösung und Zyklussynchronisation

In Analogie zu vielen Untersuchungen an Haus- und Versuchstieren gelang es LAUDERDALE (1972), den Abort beim Schwein mit $PGF_{2\alpha}$ zu induzieren. Nach DIEHL und DAY (1973 und 1974) ist eine Luteolyse bei Sauen, die am 10. bzw. 12. Zyklustag mit 5,0 mg $PGF_{2\alpha}$ behandelt wurden, nicht eingetreten, jedoch wurde, bei Verabreichung derselben Dosis am 25.—30. Trächtigkeitstag, ein Abort bei 4 von 7 Tieren beobachtet. Während bei den nicht trächtigen, im Zyklus stehenden Sauen der Progesteronspiegel unverändert blieb, sank er bei

den trächtigen Sauen nach der $PGF_{2\alpha}$ -Applikation von $10,4 \pm 2,0$ ng/ml auf $2,5 \pm 1,9$ ng/ml nach 12 Stunden ab. Der Progesteronspiegel der Kontrolltiere (tragende Sauen) blieb unverändert $16,5 \pm 1,5$ ng/ml. Der Abort fand $28 \pm 2,3$ Stunden nach der Injektion statt. KILLIAN und DAY (1974) sowie LAUDERDALE (1972) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. ASH und HEAP (1973) konnten mit dem Prostaglandinanalogue ICI 79939 die Geburt beim Schwein vorverlegen. Mit einer Dosis von 750,0 μ g am 109.—111. Trächtigkeitstag fand die Geburt durchschnittlich 26 Stunden nach der Prostaglandinapplikation statt. Weder für die Muttersauen noch für die Ferkel wurden Nachteile festgestellt. DIEHL u. a. (1974) konnten dies bestätigen. Das erste Ferkel wurde $28,9 \pm 1,9$ Stunden nach der intramuskulären Prostaglandininjektion geboren. Der Progesteronspiegel sank bei den Versuchstieren von 4,4 ng/ml zu Beginn der Behandlung auf 1,3 ng/ml 10 Stunden später, bei den Kontrolltieren von 5,6 auf 5,3 ng/ml und betrug während der Geburt durchschnittlich 1,6 ng/ml für die erste Versuchs- und 1,9 ng/ml für die Kontroll-Sauengruppe. Bei Verwendung des Analogs Ay 24655 fand die Geburt $27,3 \pm 2,6$ Stunden nach der i.m. Applikation am 111. Tag der Gravidität statt (DOWNEY u. a., 1975). Die durchschnittliche Zahl der lebendgeborenen Ferkel betrug $9,5 \pm 3,1$ gegenüber $10,8 \pm 1,9$ bei den Kontrolltieren. $81,0 \pm 15,4\%$ der Ferkel gegenüber $88,9 \pm 7,3\%$ überlebten in der Zeit zwischen Geburt und Absetzen. Das Geburtsgewicht betrug $1,36 \pm 0,17$ kg bzw. $1,48 \pm 0,41$ kg bei der Kontrollgruppe. KILLIAN u. a. (1975) kombinierten eine i.m. Applikation von 5,0 mg $PGF_{2\alpha}$ am 29. Trächtigkeitstag mit einer unilateralen Ovaryektomie 6, 12 und 24 Stunden später und erreichten die Auslösung des Aborts nach $36,8 \pm 8,6$ Stunden. Der Plasma-progesteronspiegel betrug dabei $1,4 \pm 0,1$ ng/ml gegenüber $11,3 \pm 0,8$ ng/ml 3 Tage vor der Behandlung. Dagegen

trat trotz einer signifikanten Senkung des Progesteronspiegels von 11,3 auf 7,3 ng/ml bei der alleinigen unilateralen Ovariectomie kein Abort ein. Bei der bilateralen Ovariectomie folgte der Abort $40,7 \pm 6,6$ Stunden später. Der Progesteronspiegel sank dabei von $11,2 \pm 8,0$ ng/ml auf $0,1 \pm 0,06$ ng/ml. CROPPER u. a. (1975) beobachteten die Geburt $29,7 \pm 6,9$ Stunden nach $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Applikation 2 Tage vor der erwarteten Geburt. Die Fertilität der Sauen blieb nach der Prostaglandinbehandlung unbeeinflusst.

HENRICKS und HANDLIN (1974) konnten mit einem weiteren $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analog (9-hydroxy-11 α -11-dihydrox²-5-cis-13-transporstediensäure) die Geburt beim Schwein einleiten. Bei 14 behandelten Sauen setzte die Geburt bedeutend früher ein als bei 9 Kontrolltieren. Während die Kontrolltiere erst $11,6 \pm 6,7$ Stunden nach dem vorgesehenen Geburtstermin ferkelten, geschah dies schon $48 \pm 8,8$ Stunden vor diesem Termin (114. Tag der Gravidität) bei den mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelten Sauen. Die Blutuntersuchung ergab eine Senkung des Progesteronspiegels gegenüber einem fast konstanten Östrogenwert von 1,7 ng/ml nach der Behandlung. Es wurden weiterhin keine Abweichungen von einer normalen Geburt hinsichtlich Geburtsdauer, Abgang der Nachgeburt, Laktation der Sauen und Zustand der Ferkel festgestellt.

Durch die Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ am 13. Zyklustag konnte eine signifikante Zyklusverkürzung um durchschnittlich zwei Tage beim Göttinger Miniaturschwein induziert werden, während die Prostaglandinabgaben am 7. und 12. Tag sowie Kontrollbehandlungen mit physiologischer Kochsalzlösung ohne Effekt blieben (LINDLOFF, 1975). KRAELING u. a. (1975) konnten den luteolytischen Effekt von $\text{PGF}_{2\alpha}$ beim Schwein beobachten. Bei der gleichzeitigen Gabe von Östradiolbenzoat blieb der lytische Effekt aus.

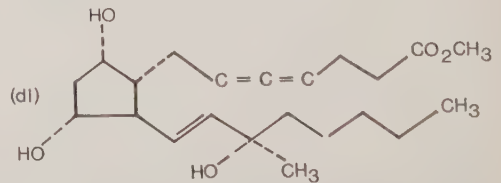
Wirkung (am Uterus)

8 geschlechtsreife Jungsauen wurden von EINARSSON u. a. (1975) ca. 24 Stunden nach Eintritt der Brunst und 8 trächtige Jungsauen 30–60 Tage nach der Besamung geschlachtet. Von den Uteri wurden Myometriumstreifen präpariert und die Kontraktionsbereitschaft im Durchlaufbad mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ überprüft. Die Motilität der Muskelstreifen betrug bei den nicht trächtigen Uteri nach 2 Stunden regelmäßig 1–2 Kontraktionen/Minute, wohingegen die spontane Motilität des Myometriums bei der Frühträchtigkeit sehr unregelmäßig war und manchmal ganz fehlte. $\text{PGF}_{2\alpha}$ bewirkte immer eine Motilitätsstimulierung des Muskelstreifens. Dies war sowohl bei den nicht trächtigen als auch bei den trächtigen Jungsauen zu beobachten.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methodik Teil I

Im Betrieb B. wurden 25 hochträchtige Sauen der Deutschen Landrasse, die mindestens einen und nicht mehr als 5 Würfe erbracht hatten, in Versuch genommen. Zur Behandlung der Tiere stand ein Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -Analog zur Verfügung. Es handelte sich dabei um das Produkt RS-9390 der Firma Syntex²⁾, ein „(dl)-9 α , 11 α , 15 β -trihydroxy-15 α -methylprosta-4, 5, 13 (t) — trienoic acid methyl-ester“ mit folgender chemischer Struktur:



Es wurde bisher bei der Stute mit Erfolg zur Luteolyse eingesetzt (WITHERSPOON u. a. 1975).

²⁾ Firma Syntex Research in den DIAMOND Laboratories Inc., Des Moines, Iowa 50 304, USA.

Die Sauen wurden einer Kontroll- und vier Behandlungsgruppen zu je 4 oder 5 Tieren zugeteilt, wobei die Kontrollgruppen als Placebo das Vehikel und die Versuchsgruppen 0,55, 1,67, 5,0 und 15,0 mg Wirkstoff/Tier in 10 ml physiologischer NaCl-Lösung intramuskulär verabreicht bekamen. Dem Durchführenden der Untersuchungen waren die einzelnen Wirkstoffmengen pro Injektion während der Versuche nicht bekannt. Das Umstallen und Wiegen der Sauen erfolgte vor dem 110. Tag der Trächtigkeit. Am Vormittag des 110. Graviditätstages fand eine klinische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung von Temperatur, Puls, Atmung, Adspektion des Genitale und Gesäuges sowie des Verhaltens der Tiere statt. Anschließend erfolgte die intramuskuläre Injektion des Präparats bzw. Placebos hinter dem Ohr. Nach der Applikation wurde die Sau mindestens eine Stunde beobachtet und dabei klinisch erneut untersucht. Die weiteren Beob-

achtungen erfolgten dreimal täglich und zwar vormittags, mittags und abends, wobei auf Unruhe, Erschlaffung der Bauchdecke, Schwellung des Gesäuges, Vergrößerung der Zitzen, Milchsezer-nierung und das Auftreten von Wehen geachtet wurde. Unmittelbar nach den ersten Geburtsanzeichen wurde der Geburtsverlauf kontinuierlich überwacht. Die neugeborenen Ferkel wurden sofort tätowiert und gewogen. Am 14. und am 35. Tag p.n. (post natum) erfolgte eine erneute Gewichtskontrolle. Das Puerperium der Muttertiere wurde bis zum Absetzen der Ferkel kontrolliert. Zur statistischen Auswertung wurde der U-Test nach GRAF u. a. (1966) angewandt.

3.2. Ergebnisse Teil I

3.2.1. Klinische Erscheinungen bei der Muttersau

In keiner der 5 Versuchsgruppen waren klinische Veränderungen hinsichtlich

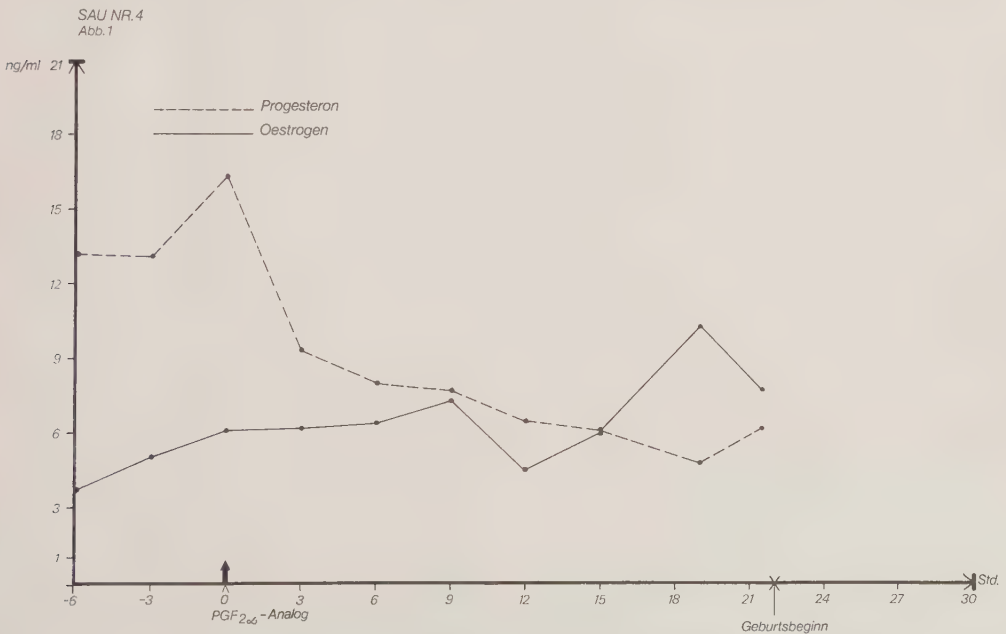
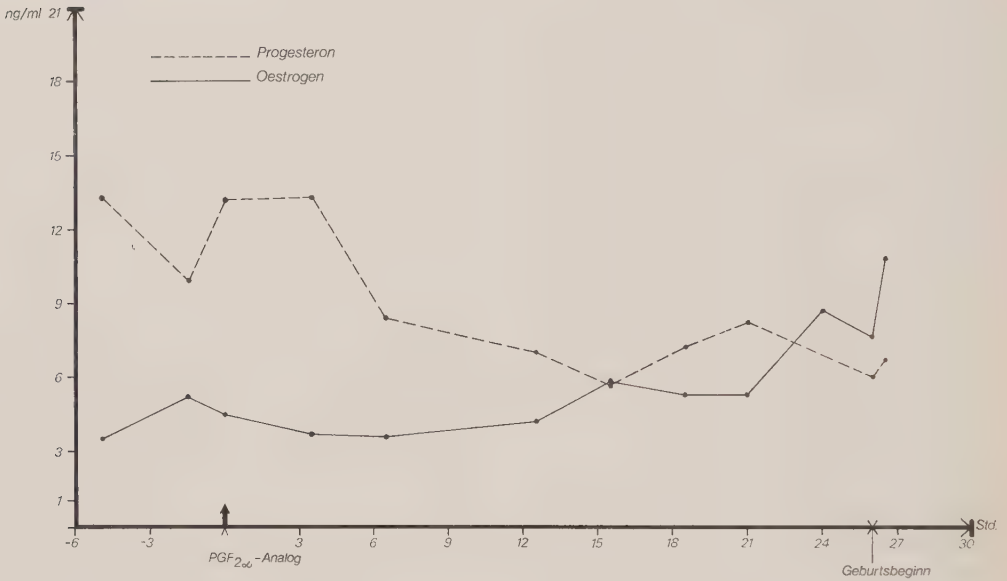
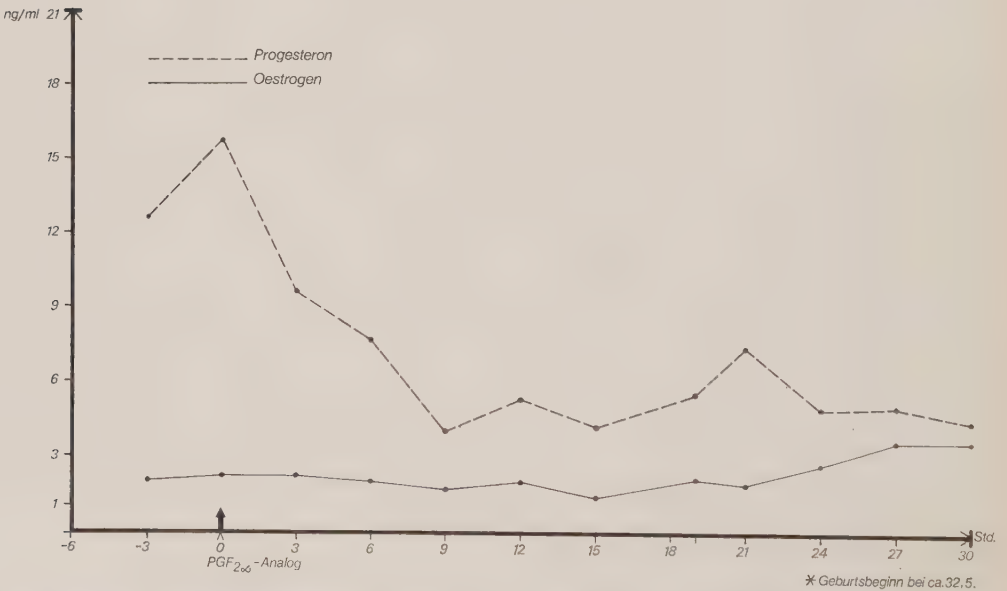


Abb. 1 bis 13: Blutplasmawerte für Progesteron und freie Gesamtöstrogene um die Zeit der Geburt ohne (mit Vehikel) und mit Applikation eines $PGF_{2\alpha}$ -Analog (5,0 mg RS-9390 der Firma Syntex, USA) am 111. Tag der Gravidität beim Schwein.

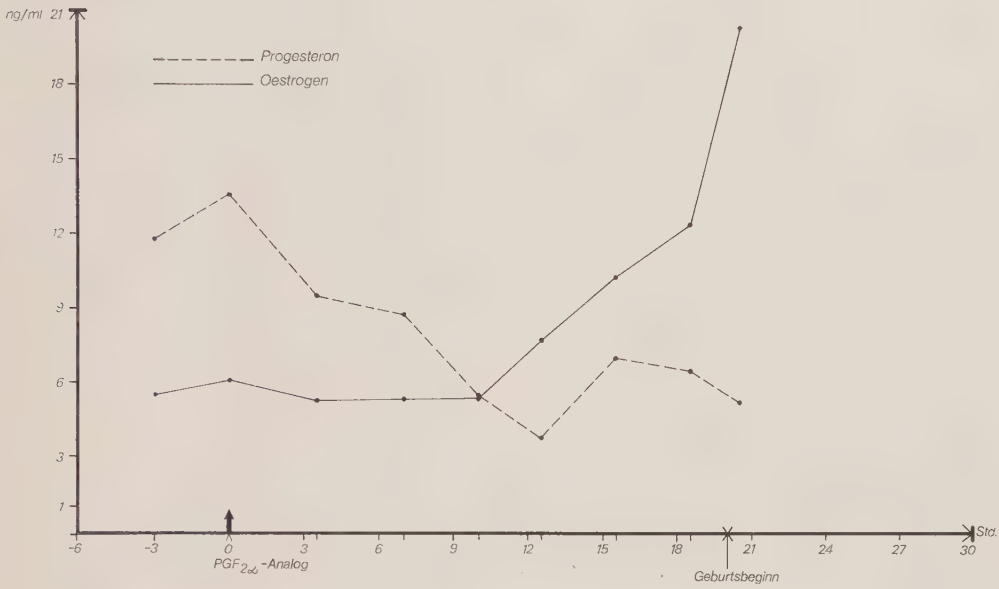
$PGF_{2\alpha}$ -Analog = Applikation des Prostaglandin-Analogs
K = Applikation des Vehikels

SAU NR. 5
Abb. 2SAU NR. 8
Abb. 3

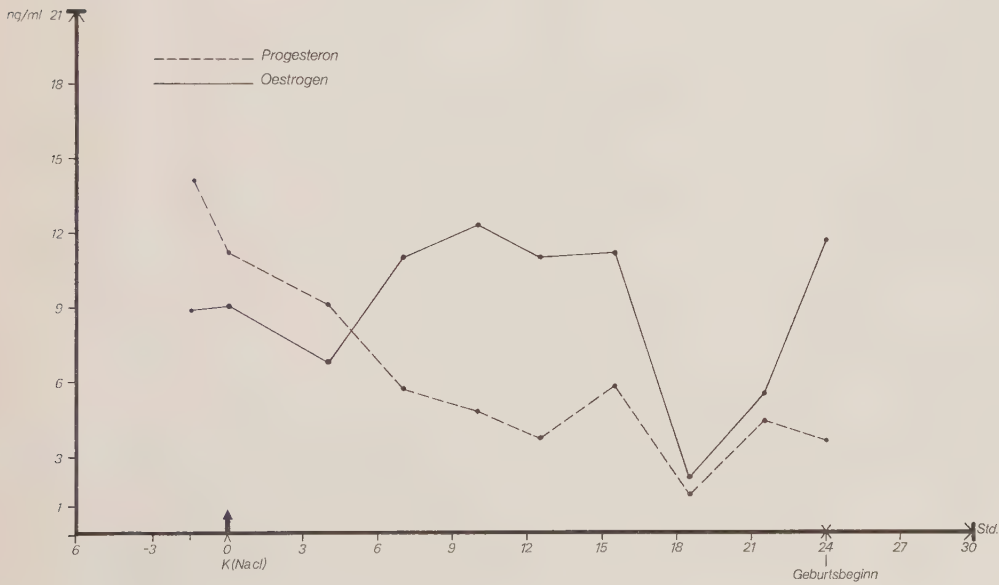
Temperatur, Puls, Atmung und Verhalten nach der Injektion festzustellen. Die Tiere der Dosisgruppen 1,67 (mit einer Ausnahme), 5,0 und 15,0 mg zeigten in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung eine starke Schwellung des

Gesäuges und eine Ödematisierung der Vulva. Diese Erscheinungen traten bei Tieren der Kontrollgruppe und der Gruppe mit 0,55 mg des Analogs zu diesem Zeitpunkt noch nicht auf. Das Intervall zwischen Injektion und Beginn

SAU NR.14
Abb. 4



SAU NR.15
Abb. 5



der Geburt (Tab. 1) nahm erst umgekehrt proportional zur Dosis ab und stabilisierte sich dann bei 5,0 mg. Hier zeichnete sich dann eine optimale Wirkung ab. Bei der Kontrollgruppe trat

die Geburt durchschnittlich 121,6 Stunden nach Applikation des Placebos ein und unterschied sich damit zeitlich um ca. 20 bzw. 67 Stunden von der ersten bzw. zweiten Dosierungsgruppe (0,55;

1,67 mg). Durch die Applikation von 5,0 bzw. 15,0 mg Prostaglandin-Analog konnte demgegenüber die Geburt bereits nach 23,8 bzw. 27,2 Stunden eingeleitet werden. Die Trächtigkeitsdauer der Sauen wurde dadurch von durchschnittlich 114,8 auf 114,2 bzw. 112,2 Tage (0,55 und 1,67 mg), 110,8 (5,0 mg) bzw. 11,0 Tage (15,0 mg) verkürzt (Tab. 1). Da alle Schweine zweimal in einem Intervall von 24 Stunden gedeckt wurden, erfolgte die Bestimmung der Tragezeiten einheitlich vom zweiten Decktermin an. Die Dauer der Geburt (das

Intervall zwischen der Austreibung vom ersten bis zum letzten Ferkel) zeigte eine Zunahme von durchschnittlich 129,0 Minuten bei der Kontrolle auf 213,7 bzw. 286,0 Minuten bei den 5,0 bzw. 15,0 mg Dosierungen (Tab. 2). Der Unterschied zwischen den Werten war jedoch statistisch nicht abzusichern. Der Abgang der letzten Nachgeburt (Tab. 2) 1,2 bzw. 8,3 Stunden bei der Kontrolle bzw. 0,55 mg Dosierungsgruppe gegenüber 3,7 bzw. 2,3 Stunden bei der 5,0 bzw. 15,0 mg Dosierungsgruppe zeigte keine Korrelation zur Dosis. Die Aus-

Tabelle 1: *Intervall zwischen Applikation und Geburtsbeginn sowie Trächtigkeitsdauer nach Einleitung der Geburt mit einem PGF_{2α}-Analog am 110. Tag der Gravidität ($\bar{x} \pm s$)*

Dosierung (mg/Tier)	n	Std. nach Applikation	Trächtigkeitsdauer (Tage)
Kontrolle	5	121,6 $\pm$ 43,6	114,8 $\pm$ 1,9
0,55	5	101,0 $\pm$ 15,2	114,2 $\pm$ 0,8
1,67	5	54,0 $\pm$ 32,0	112,2 $\pm$ 1,3
5,00	5	23,8 $\pm$ 9,4**	110,8 $\pm$ 0,4**
15,00	4	27,2 $\pm$ 4,0**	111,0 $\pm$ 0,0**

Differenz zur Kontrolle **P $\leq$ 0,01 (U-Test).

n = Anzahl der Muttersauen

Tabelle 2: *Dauer der Geburt und Abgang der letzten Nachgeburt p.p. nach Einleitung der Geburt mit einem PGF_{2α}-Analog am 110. Tag der Gravidität beim Schwein ($\bar{x} \pm s$)*

Dosierung (mg/Tier)	n	Dauer der Geburt (Min.)	Abgang der Nachgeburt (Std.)
Kontrolle	5	129,0 $\pm$ 51,5	1,2 $\pm$ 0,6
0,55	5	200,0 $\pm$ 102,3	8,3 $\pm$ 9,3
1,67	5	146,8 $\pm$ 77,6	3,7 $\pm$ 2,8
5,00	5	213,7 $\pm$ 113,5	3,7 $\pm$ 3,1
15,00	4	286,0 $\pm$ 106,5	2,3 $\pm$ 1,5

Differenz zur Kontrolle P $>$ 0,05 (U-Test)

n = Anzahl der Muttersauen

Tabelle 3: *Austreibungszeit ($\bar{x} \pm s$; Minuten) pro Ferkel bzw. pro Kilogramm Wurfgewicht nach Geburtseinleitung mit einem PGF_{2α}-Analog am 110. Tag der Gravidität beim Schwein*

Dosierung (mg/Tier)	n	Austreibungszeit (Min.) pro Ferkel	Austreibungszeit (Min.) pro kg Wurfgewicht
Kontrolle	5	15,9 $\pm$ 3,3	11,7 $\pm$ 4,6
0,55	5	20,6 $\pm$ 12,1	12,4 $\pm$ 5,9
1,67	5	14,6 $\pm$ 5,9	9,5 $\pm$ 4,2
5,00	5	18,7 $\pm$ 9,5	15,1 $\pm$ 9,4
15,00	4	25,3 $\pm$ 8,1	19,0 $\pm$ 5,9

Differenz zur Kontrolle P $>$ 0,05 (U-Test)

n = Anzahl der Muttersauen

treibungszeit pro Ferkel (15,9 Minuten bei der Kontrolle, 18,7 bzw. 25,3 Minuten bei der 5,0 bzw. 15,0 mg Gruppe) war gleichfalls nicht dosisabhängig (Tab. 3), ebenso die Austreibungszeit, bezogen auf das kg-Wurfgewicht (Tab. 3). Die Einleitung der Geburt bei hoch-trächtigen Sauen mit dem Prostaglan-din-Analog RS-9390 schien für das be-handelte Tier keine nachteiligen Folgen in Bezug auf Puerperium und weitere Konzeptionsbereitschaft zu haben (Tab. 4). Die Wurfgröße der Kontrolltiere (8,4 Ferkel) und die Zeit zwischen Absetzen

(35. Tag p.p.) und nächster Konzeption (19,6 Tage) unterschieden sich nicht be-deutend von denen der Versuchstiere mit 5,0 bzw. 15,0 mg Dosierung (7,6 bzw. 9,6 Ferkel; 22,0 bzw. 17,4 Tage).

3.2.2. Klinische Erscheinungen bei den Ferkeln

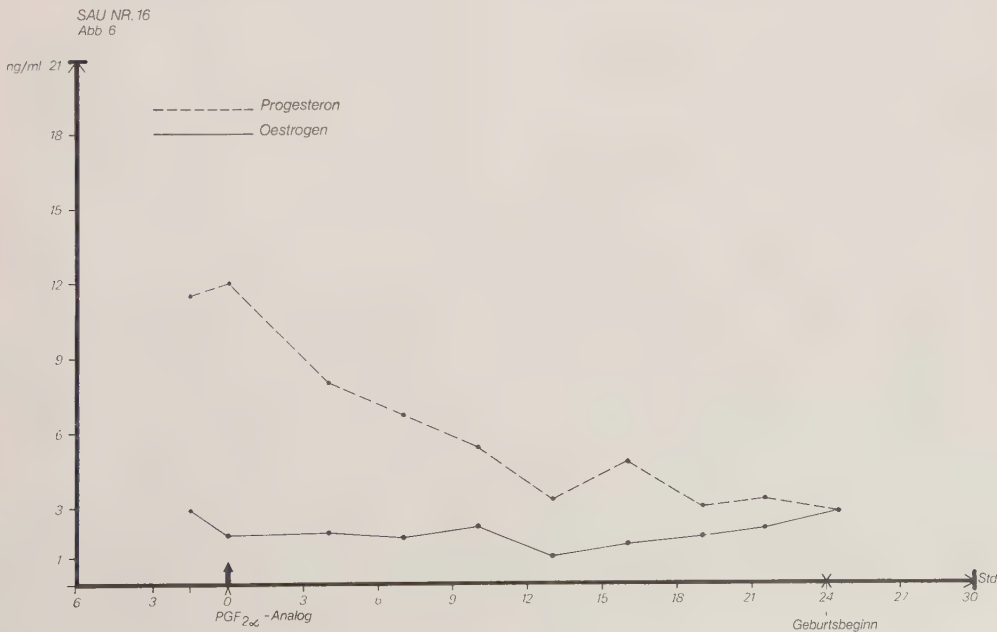
Der Anteil der lebendgeborenen Ferkel (98,3% bei der Kontrolle und 96,9 bzw. 95,4% bei den 5,0 bzw. 15,0 mg Ver-suchsgruppen) und die tägliche Zunah-me (179,2 g gegenüber 216,9 bzw. 171,2 g) in den ersten 14 Tagen und (167,7 g gegenüber 211,8 g bzw. 150,9 g) in den

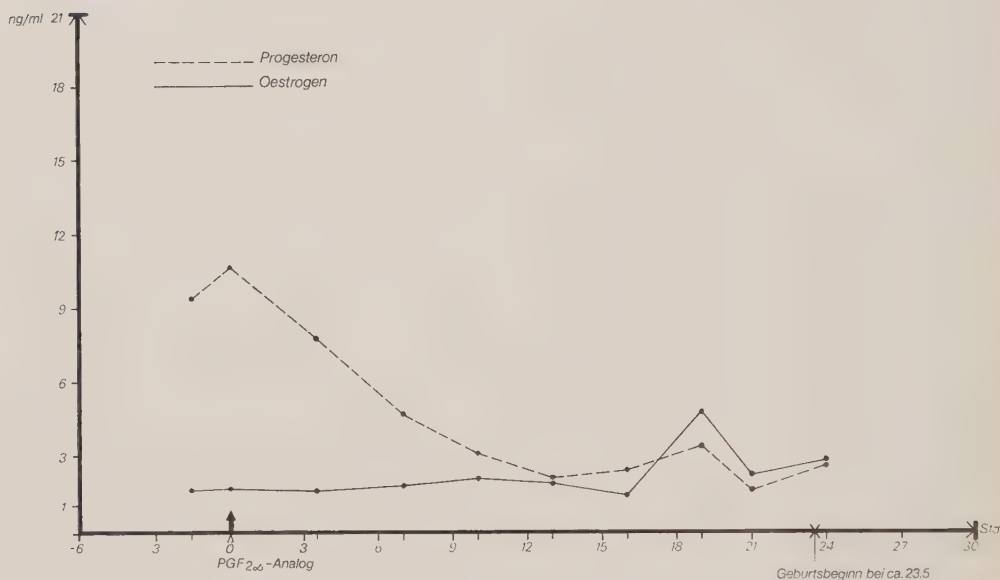
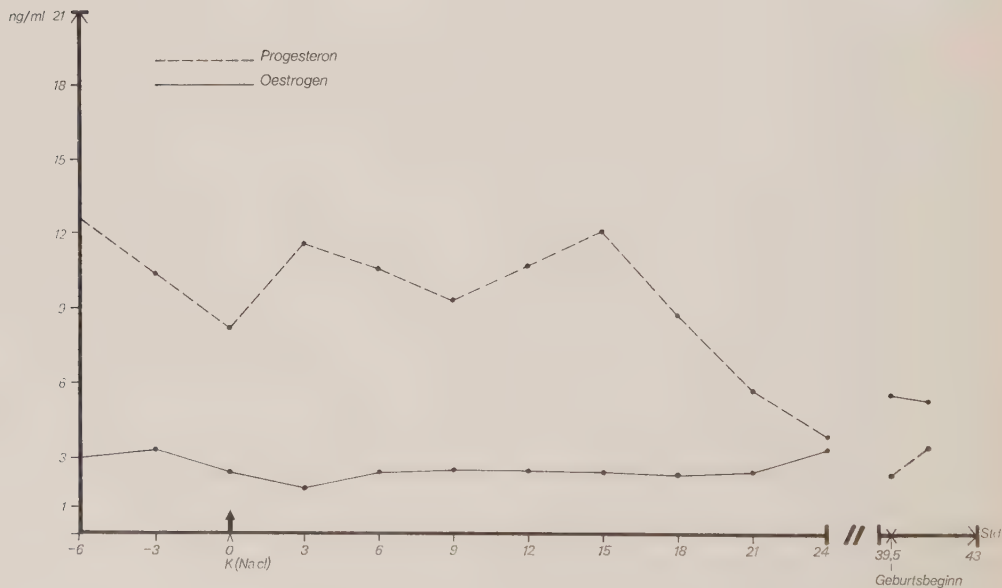
Tabelle 4: Intervall ($\bar{x} \pm s$; Tage) zwischen Absetzen der Ferkel und nächster Konzeption sowie Wurfgröße ($\bar{x} \pm s$; lebendgeb. Ferkel) bei der folgenden Geburt nach einer vorangegangenen Geburtseinleitung mit einem PGF_{2α}-Analog am 110. Tag der Gravidität beim Schwein

Dosierung (mg/Tier)	n	Intervall (Tage)	Wurfgröße (Ferkel)
Kontrolle	5	19,6 ± 17,9	8,4 ± 2,9
0,55	4	20,7 ± 23,5	6,2 ± 1,7
1,67	5	22,0 ± 22,8	7,2 ± 2,2
5,00	5	22,0 ± 17,6	7,6 ± 1,9
15,00	4	17,4 ± 17,6	9,6 ± 1,1

Differenz zur Kontrolle P > 0,05 (U-Test)

n = Anzahl der Muttersauen



SAU NR. 17
Abb. 7SAU NR. 1
Abb. 8

ersten 35 Tagen p.n. waren ohne statistisch absicherbaren Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Versuchsgruppen (Tab. 5). Die Vorverlegung der

Geburt auf den 111. Tag der Gravidität führte zwar zu einer Abnahme der Überlebensrate der Ferkel in den ersten 2 Wochen p.n. (Tab. 6; von 94% bei der

Tabelle 5: Anteil der lebendgeborenen Ferkel ($\bar{x} \pm s$; %) und ihre tägliche Zunahme ($\bar{x} \pm s$; g) in den ersten 14 Tagen bzw. 35 Tagen p.n. nach Geburtseinleitung mit einem PGF_{2α}-Analog am 110. Tag der Gravidität beim Schwein

Dosierung (mg/Tag)	n	Lebendgeborene Ferkel (%)	Tägliche Gewichtszunahme	
			bis zum 14. Tag p.n.	bis zum 35. Tag p.n.
Kontrolle	5	98,3 ± 3,7	179,2 ± 29,5	167,7 ± 39,9
0,55	5	93,7 ± 5,9	183,9 ± 11,7	191,9 ± 34,5
1,67	5	94,4 ± 5,2	184,4 ± 29,3	200,3 ± 36,7
5,00	5	96,9 ± 4,1	216,9 ± 64,9	211,8 ± 78,6
15,00	4	95,4 ± 5,2	171,2 ± 14,0	150,9 ± 31,0

Differenz zur Kontrolle P > 0,05 (U-Test)

n = Anzahl der Muttersauen

Tabelle 6: Geburtsgewicht ($\bar{x} \pm s$; g) und Überlebensrate ($\bar{x} \pm s$; %) der Ferkel bis zum 14. Tag p.n. nach Geburtseinleitung mit einem PGF_{2α}-Analog am 110. Tag der Gravidität beim Schwein

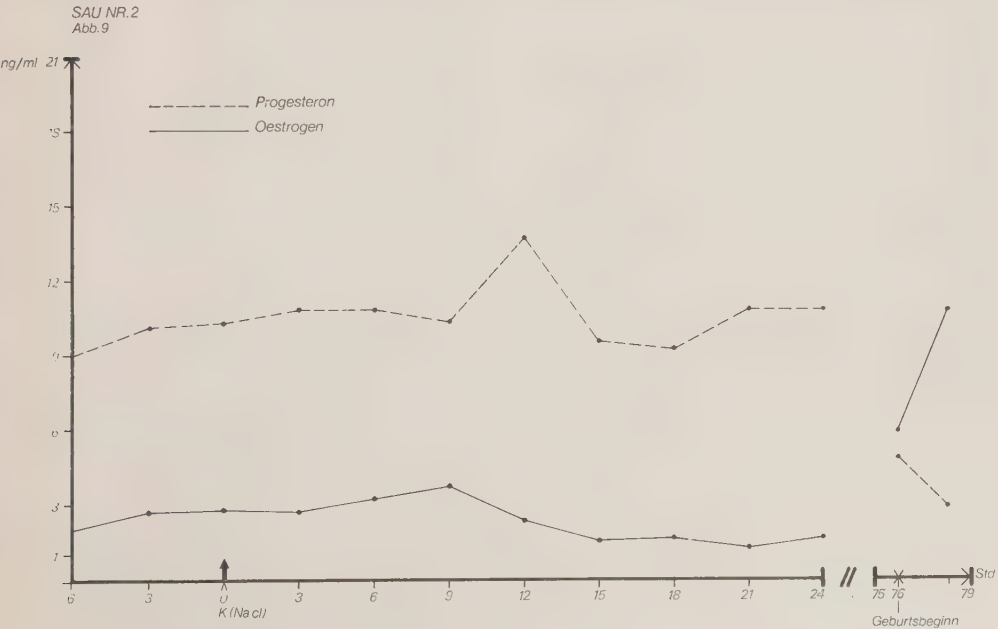
Dosierung (mg/Tier)	n	Geburtsgewicht (g)	Überlebensrate (%)
Kontrolle	5	1489 ± 195	94 ± 7
0,55	5	1565 ± 199	96 ± 5
1,67	5	1468 ± 130	90 ± 6
5,00	5	1236 ± 180	79 ± 16
15,00	4	1256 ± 98	84 ± 9

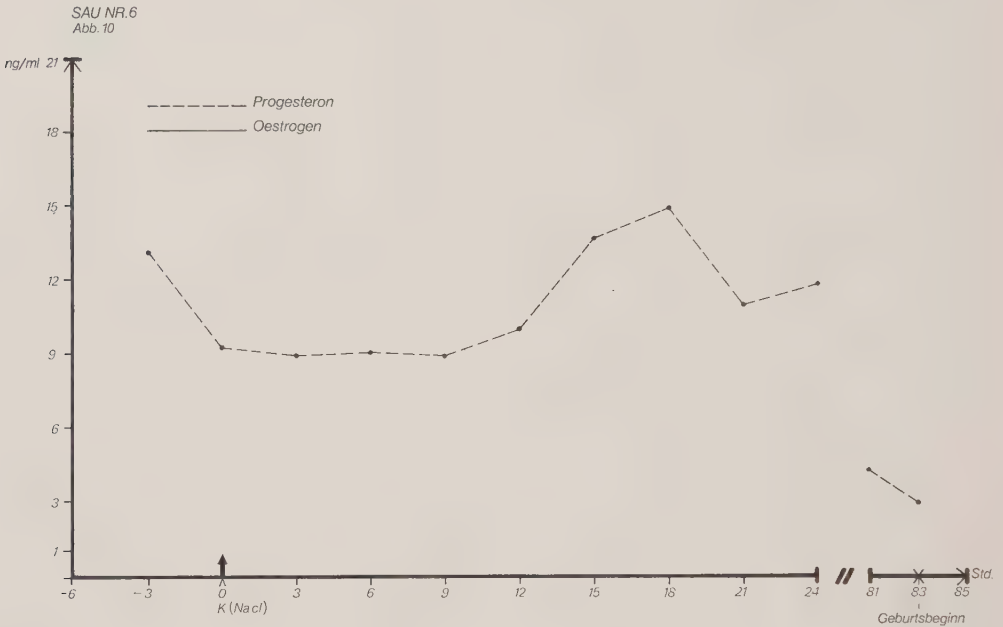
Differenz zur Kontrolle P > 0,05 (U-Test)

n = Anzahl der Muttersauen

Kontrollgruppe auf 79% bei der 5,0 bzw. 84% bei der 15,0 mg Dosisgruppe) und zu einer Abnahme der Geburtsgewichts (von 1489 auf 1236 bzw. 1256 g),

jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Erdrücken von seitens des Muttertieres und Lebensschwäche sind die am häufigsten vor-





kommenden Todesursachen der Ferkel nach Vorverlegung der Geburt gewesen (Tab. 7).

3.3. Material und Methodik Teil II

Aufgrund der dargelegten Ergebnisse wurde als Versuchsziel für den 2. Versuch festgelegt, die optimale Dosis — nun enger umgrenzt zwischen 2,0 und 5,0 mg — zu finden und nachzuprüfen, ob sich der Trend eines höheren Ferkelverlustes (statistisch nicht abzusi-

chern im 1. Teil) auch abzeichnet, wenn das Präparat einen Tag später appliziert wird (111. Tag der Gravidität). Im Betrieb H. wurden 20 hochträchtige Sauen der Deutschen Landrasse, die mindestens einen und nicht mehr als 5 Würfe erbracht hatten, in 4 Behandlungsgruppen (Tab. 8) zu je 5 Tieren eingeteilt. 4 verschiedene Dosierungen (5,0, 4,0, 3,0 bzw. 2,0 mg Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analog RS-9390) wurden gewählt. Am Vormittag des 111. Graviditätstages bekamen die Sauen 10,0 ml einer Lösung des Präparates i.m. hinter dem Ohr verabreicht. Vor und nach der Ap-

Tabelle 7: Ursachen für Ferkelverluste in den ersten 14 Tagen p.n. nach Einleitung der Geburt mit einem $PGF_{2\alpha}$ -Analog (RS-9390) am 110. Tag der Gravidität beim Schwein

Dosierung (mg/Tier)	n	Ferkelverluste durch		
		Erdrücken	Lebensschwäche bei der Geburt	Mißbildung
Kontrolle	5	1	—	1
0,55	5	2	—	—
1,67	5	5	—	—
5,00	5	4	6	—
15,00	4	5	2	—

n = Anzahl der Muttersauen

Tabelle 8: Dosierung des PGF₂ α -Analog RS-9390¹⁾ und Intervall zwischen Applikation und Geburt beim Schwein (Versuch — Teil II); i.m. Applikation am 111. Tag der Gravidität

Sau-Nr.	Wurf-Nr.	Dosierung (mg/Tier)	Intervall (Std.)
1	5	5,0	23,5
2	3	5,0	24,5
3	3	5,0	23,0
4	2	5,0	96,7 ²⁾
5	5	5,0	22,2
6	4	4,0	95,8 ²⁾
7	3	4,0	23,8
8	3	4,0	23,8
9	2	4,0	22,5
10	5	4,0	46,0 ²⁾
11	4	3,0	143,5 ²⁾
12	5	3,0	30,3
13	4	3,0	30,5
14	5	3,0	22,5
15	4	3,0	165,5 ²⁾
16	4	2,0	26,3
17	5	2,0	143,5 ²⁾
18	5	2,0	91,6 ²⁾
19	5	2,0	91,3 ²⁾
20	5	2,0	92,5 ²⁾

1) Firma Syntex, USA. 2) „Nicht-reagente“ Sauen.

plikation wurden die Tiere klinisch untersucht. Die neugeborenen Ferkel wurden bis zum 14. Tag p.n. überwacht.

3.4. Ergebnisse
Teil II

Die Sauen der Dosisgruppe mit 5,0 mg Wirkstoff (Tab. 9) ferkelten durchschnittlich 37,9 $\pm$ 32,8 Stunden nach der Injektion des Analog RS-9390. Sieht man von der Sau Nr. 4 ab (Tab. 8), die mit 96,7 Stunden eine Ausnahme in dieser Gruppe darstellt, ergibt sich ein durchschnittliches Intervall von 23,3 $\pm$ 0,9 Stunden bei den übrigen 4 Sauen. Das Tier Nr. 4 zeigte zwar 24 Stunden nach der Prostaglandin-Applikation ebenfalls Anzeichen einer bevorstehenden Geburt, d. h. Unruhe, Vergrößerung und Rötung am Gesäuge, Schwellung und Rötung der Vulva und Milchsezer-nierung, diese fand jedoch erst 96,7 Stunden post injectionem statt. Alle Tiere, die nicht vor dem 114. Tag der Gravidität als physiologischen Geburts-termin bzw. 40 Stunden nach der Be-handlung ferkelten, wurden als „nicht-reagent“ bezeichnet. Je niedriger die Dosierung gehalten wurde, desto größer war der Anteil „nicht-reagenter Tiere“. Es wurden davon 1 Sau bei der 5,0 mg, 2 bzw. 4 bei der 4,0, 3,0 bzw. 2,0 mg Do-

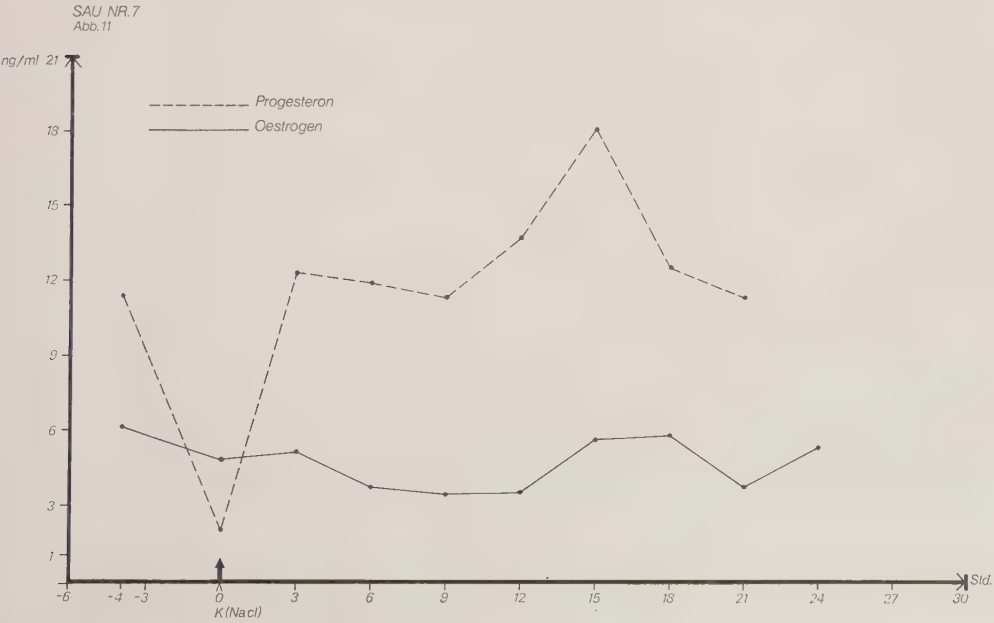


Tabelle 9: Intervall ($\bar{x} \pm s$; Stunden) zwischen Applikation eines $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analoges und Geburtsbeginn sowie Überlebensrate der Ferkel ($\bar{x} \pm s$; %) in den ersten 14 Tagen p.n. nach Geburtsauslösung am 11. Tag der Gravidität beim Schwein

Dosierung (mg/Tier)	n	Std. nach Applikation	Überlebensrate (%)
5,0	5	37,9 $\pm$ 32,8	78 $\pm$ 15
4,0	5	42,3 $\pm$ 31,4	84 $\pm$ 9
3,0	5	78,3 $\pm$ 70,0	94 $\pm$ 5
2,0	5	89,0 $\pm$ 41,0	88 $\pm$ 16

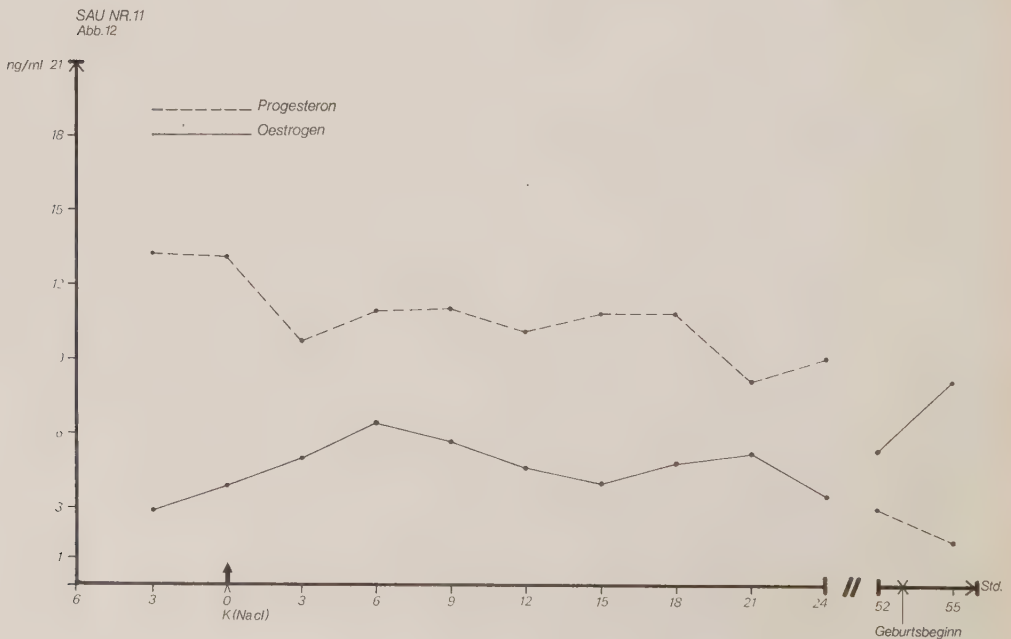
Differenz zur Kontrolle $P > 0,05$ (U-Test). Für die 4 „reagenten“ Sauen der 5,0-mg-Dosierung beträgt das Intervall durchschnittlich 23,3 $\pm$ 0,9 Std. und die Überlebensrate 83 $\pm$ 16%.

n = Anzahl der Muttersauen

sierung registriert. Dementsprechend änderte sich das Intervall zwischen Injektion und Geburtsbeginn (42,3 $\pm$ 31,4, 78,3 $\pm$ 70,0 bzw. 89,0 $\pm$ 41,0 Stunden bei der 4,0, 3,0 bzw. 2,0 mg Dosis). Auch die große Streuung (Tab. 9) ist damit zu begründen. Die Überlebensrate der Ferkel (Tab. 9) betrug 78 $\pm$ 15, 84 $\pm$ 9, 94 $\pm$ 5 bzw. 88 $\pm$ 16% der Lebendgeborenen für die 5,0, 4,0, 3,0 bzw. 2,0 mg Dosierung ($p > 0,05$, U-Test). Ohne Berücksichtigung des Wurfs der „nichtreagenten“ Sau Nr. 4 betrug sie 83 $\pm$ 1,6% bei der 5,0 mg Dosisgruppe.

3.5. Material und Methodik Teil III

In einem weiteren Versuch sollte der Wirkungsmechanismus des Prostaglandin-Analogs an Hand von Plasmahormonbestimmungen erläutert werden. Dazu wurden im Betrieb F. 11 hochträchtige Sauen der Deutschen Landrasse und im Betrieb R. 2 Sauen einer Kreuzung zwischen dem Deutschen Landschwein und dem Deutschen Edelschwein, die mindestens 1 und nicht mehr als 5 Würfe erbracht hatten, in Versuch genommen. Die Tiere wurden



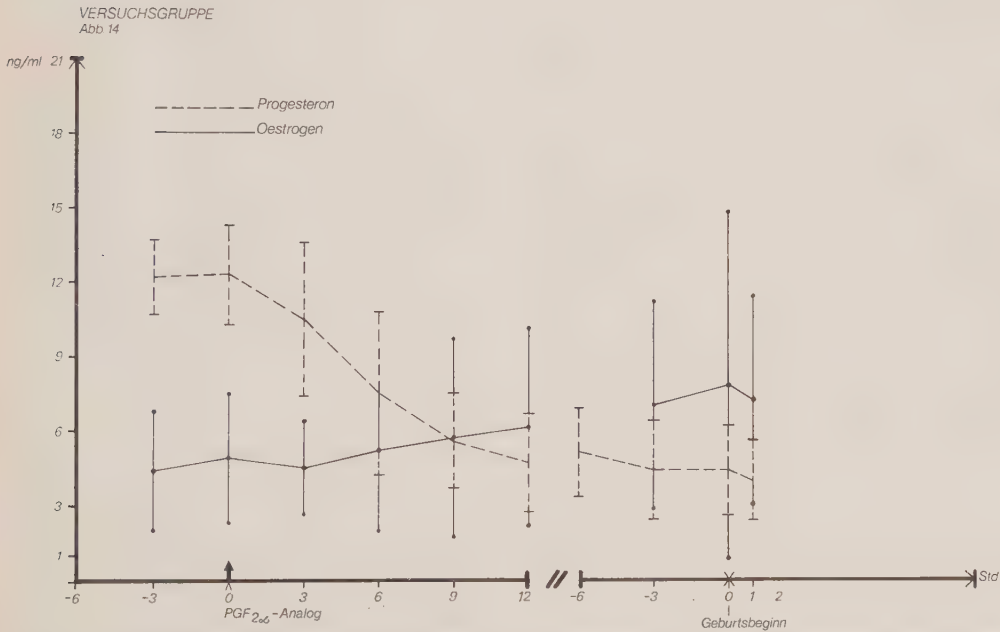
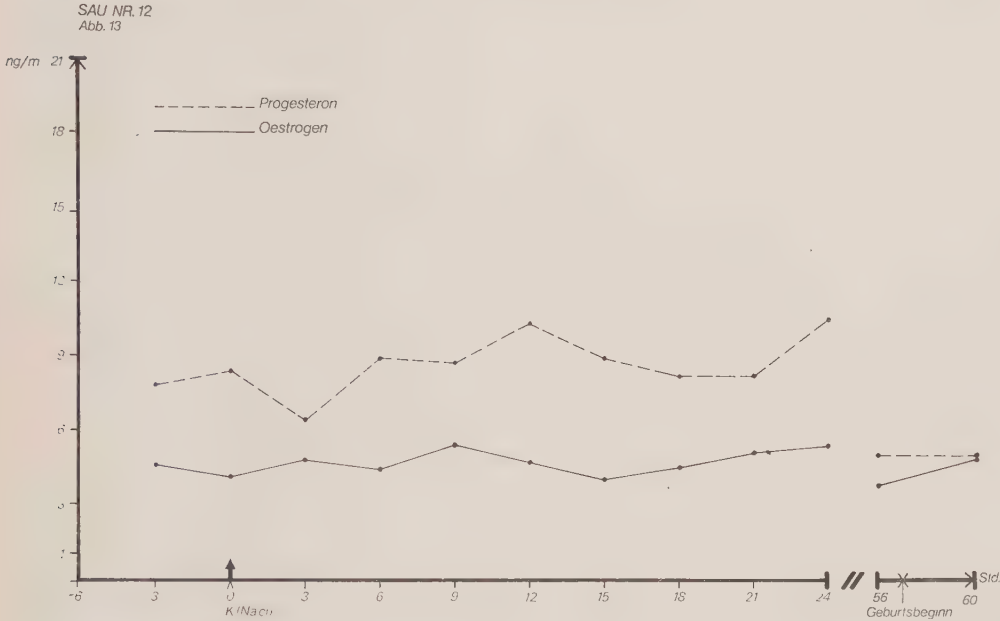


Abb. 14: Durchschnittliche Blutplasmawerte ($\bar{x} \pm s$) für Progesteron und freie Gesamtöstrogene nach Applikation eines PGF_{2α}-Analog (s. o. zusammenfassende Werte der Sauen 4, 5, 8, 14, 15, 16 und 7). PGF_{2α}-Analog = Applikation des Prostaglandin-Analogs

einer Kontrollgruppe zu 6 und einer Versuchsgruppe zu 7 Sauen (einschließlich der Kreuzungssauen) zugeteilt, wo-

bei die Kontrollsau ein Placebopräparat (physiologische Kochsalzlösung) und die übrigen jeweils 5,0 mg des

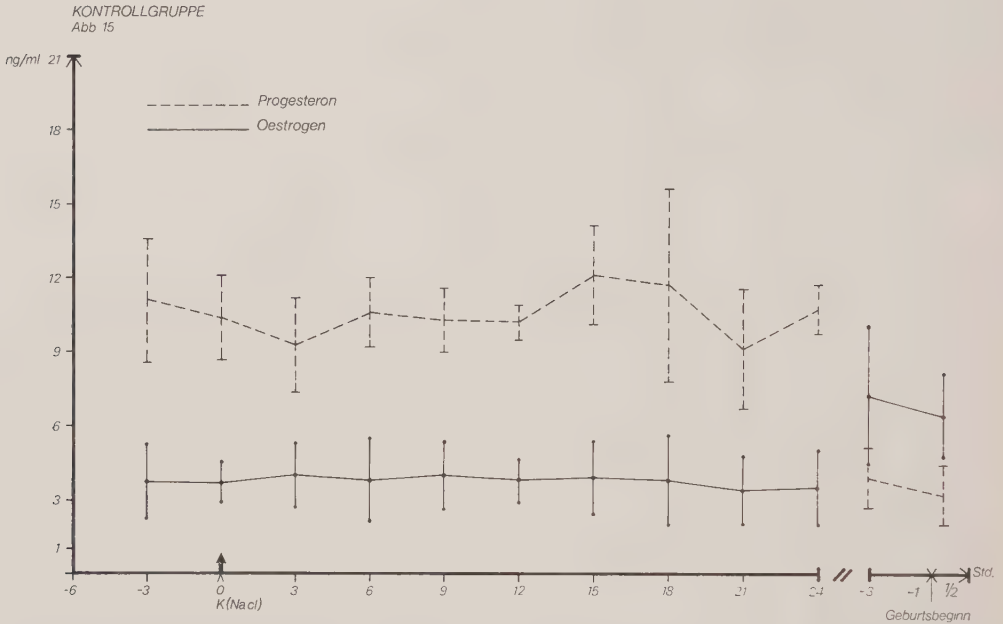


Abb. 15: Durchschnittliche Blutplasmawerte ($\bar{x} \pm s$) für Progesteron und freie Gesamtöstrogene der Kontrollgruppe nach Applikation des Placebos (s. o. zusammenfassende Werte der Sauen 1, 2, 6, 7, 11 und 12).

K = Applikation des Vehikels

Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analoge RS-9390 erhielten.

Vor dem 107. Graviditätstag wurden die Tiere in die Abferkelboxen umgestellt. Spätestens ein Tag vor Applikation des Prostaglandins bzw. des Placebos wurde ein Dauerkatheter in die Ohrvene gelegt. Der Katheter wurde bis in die Vena jugularis eingeführt und gestattete so die Abnahme von Venenblut aus diesem Gefäß. Entweder am 107. oder 108. Trächtigkeitstag wurden 2 Blutproben in 3-stündigen Abständen entnommen. Unmittelbar nach Entnahme der zweiten Probe wurde das Placebo bzw. Prostaglandin-Analog für die Kontroll- bzw. Versuchssauen i.m. hinter dem Ohr injiziert. Im Zeitabstand von 3 Stunden wurde die Blutabnahme (jeweils 10 ml) bei den Versuchssauen bis nach dem Geburtsbeginn fortgesetzt. Bei den Kontrolltieren wurden in den ersten 24 Stunden post injectionem 8 Proben gesammelt und die klinische Überwachung bis Versuchsende nach

der Geburt fortgesetzt. Zeigten sich klinische Parameter einer bevorstehenden Geburt, so wurden unmittelbar, wie bereits erwähnt, vor und nach Geburtsbeginn Blutproben entnommen. Bei jedem Tier wurden zwischen Prostaglandinapplikation und Geburtsbeginn mindestens 6 Proben gesammelt. Die 2 letzten Proben wurden, wie auch bei der Kontrollgruppe, unmittelbar vor und nach Geburtsbeginn entnommen.

Im gewonnenen Blutplasma wurden die freien Gesamtöstrogene, d. h. Östradiol- 17α und Östron (HOFFMANN, 1972) sowie Progesteron (PARVIZI u. a., 1976) mittels Radioimmunoassay bestimmt.

3.6. Ergebnisse Teil III

Die 7 Versuchssauen ferkelten durchschnittlich $24,5 \pm 1,3$ Stunden nach der Prostaglandinapplikation. Bei den 6 Kontrolltieren trat die Geburt erst nach 3–6 Tagen ein. Der Progesteronplasmaspiegel verhielt sich bei allen

mit Prostaglandin behandelten Tieren analog (Abb. 1—7). Er fiel von durchschnittlich 12,3 ng/ml 3,0 Stunden vor der Prostaglandin-Injektion (Tab. 10) auf $4,7 \pm 2,0$ ng/ml nach 9—12 Stunden ab, erreichte 3—0 Stunden vor der Geburt $4,4 \pm 1,8$ ng/ml und betrug $4,0 \pm 1,6$ ng/ml in der ersten Geburtsphase (0— $\frac{1}{2}$ Stunde intra partum). Bei den Kontrolltieren (Abb. 8—14; Tab. 11) blieb der Progesteronplasmaspiegel in den ersten 24 Stunden nach der Appli-

kation des Placebopräparates konstant hoch. Er betrug 3—0 Stunden vor der Injektion $10,4 \pm 1,7$ ng/ml, 24 Stunden später $10,7 \pm 1,0$ ng/ml bzw. $3,9 \pm 1,2$ ng/ml 3—0 Stunden vor der Geburt und $3,2 \pm 1,2$ ng/ml in deren Anfangsphase.

Sowohl bei der Kontroll- wie auch bei der Versuchsgruppe ist ein Anstieg des Östrogenspiegels (Abb. 1—15; Tab. 10 und 11) zu verzeichnen. Die Gruppendurchschnittswerte bei den Kontrolltie-

Tabelle 10: Progesteron- und Östrogenkonzentration im Blutplasma ($\bar{x} \pm s$; ng/ml) nach Einleitung der Geburt durch (i.m.) Applikation von 5,0 mg eines Prostaglandin-Analogs beim Schwein

Zeit vor bzw. nach Applikation/h	n	Progesteron (ng/ml)	n	Östrogen (ng/ml)
6—3	7	$12,2 \pm 1,5$	6	$4,4 \pm 2,4$
3—0	7	$12,3 \pm 2,0$	6	$4,9 \pm 2,6$
0—3 Applikation	7	$10,5 \pm 3,1$	6	$4,5 \pm 1,9$
3—6	7	$7,5 \pm 3,3$	6	$5,2 \pm 3,3$
6—9	7	$5,6 \pm 1,9^{**}$	6	$5,7 \pm 4,0$
9—12	7	$4,7 \pm 2,0^{**}$	6	$6,1 \pm 4,0$
9—6 a.p.	7	$5,1 \pm 1,8^{**}$	—	—
6—3 a.p.	7	$4,4 \pm 2,0^{**}$	6	$7,0 \pm 4,2$
3—0 a.p.	7	$4,4 \pm 1,8^{**}$	6	$7,8 \pm 7,0$
0— $\frac{1}{2}$ i.p.	6	$4,0 \pm 1,6^{**}$	5	$7,2 \pm 4,2$

** Differenz zur Progesteronkonzentration 3—0 Stunden vor der Prostaglandin-Applikation $P \leq 0,01$ (U-Test)

Differenz zur Östrogenkonzentration 3—0 Stunden vor der Prostaglandin-Applikation $P > 0,05$ (t-Test)

n = Anzahl der Sauen a.p. = ante partum i.p. = intra partum

Tabelle 11: Progesteron- und Östrogenkonzentration im Blutplasma ($\bar{x} \pm s$; ng/ml) nach Applikation eines Placebos (NaCl) vor der Geburt beim Schwein

Zeit vor bzw. nach Applikation/h	n	Progesteron (ng/ml)	n	Östrogen (ng/ml)
6—3	5	$11,1 \pm 2,5$	5	$3,7 \pm 1,6$
3—0	6	$10,4 \pm 1,7$	5	$3,7 \pm 0,8$
0—3 Applikation	6	$9,3 \pm 1,9$	5	$4,0 \pm 1,3$
3—6	6	$10,6 \pm 1,4$	5	$3,8 \pm 1,7$
6—9	6	$10,3 \pm 1,3$	5	$4,0 \pm 1,4$
9—12	6	$10,2 \pm 0,7$	5	$3,8 \pm 0,8$
12—15	6	$12,1 \pm 2,0$	5	$3,9 \pm 1,5$
15—18	6	$11,7 \pm 3,9$	5	$3,8 \pm 1,8$
18—21	6	$9,1 \pm 2,4$	5	$3,4 \pm 1,4$
21—21	5	$10,7 \pm 1,0$	5	$3,5 \pm 1,5$
3—0 a.p.	5	$3,9 \pm 1,2^{**}$	4	$7,2 \pm 2,8^*$
0— $\frac{1}{2}$ i.p.	5	$3,2 \pm 1,2^{**}$	4	$6,4 \pm 1,7^*$

** Differenz zur Progesteronkonzentration 3—0 Stunden vor der Placebos-Applikation $P \leq 0,01$ (U-Test)

* Differenz zur Östrogenkonzentration 3—0 Stunden vor der Placebos-Applikation $P \leq 0,01$ (t-Test)

n = Anzahl der Sauen a.p. = ante partum i.p. = intra partum

ren verhalten sich in den ersten 24 Stunden nach Applikation des Placebos konstant zwischen $3,4 \pm 1,4$ ng/ml und $4,0 \pm 1,3$ ng/ml Gesamtöstrogene, sind jedoch 3–0 Stunden vor Geburtsbeginn und 0– $\frac{1}{2}$ Stunde danach signifikant erhöht ($7,2 \pm 2,8$ ng/ml bzw. $6,2 \pm 1,7$ ng/ml). Bei der Versuchsgruppe ist nach Applikation des PGF_{2 α} -Analoges ein kontinuierlicher (jedoch wegen der großen Streuung nicht signifikanter) Anstieg des Östrogenspiegels von $4,5 \pm 1,9$ ng/ml unmittelbar nach Applikation auf $7,8 \pm 7,0$ ng/ml 0–3 Stunden vor Geburtsbeginn und $7,2 \pm 4,2$ ng/ml 0 bis $\frac{1}{2}$ Stunde danach festzustellen.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Versuche bestätigen die von anderen Autoren beschriebene, erfolgreiche Geburtseinleitung mit Prostaglandin F_{2 α} beim Schwein (ASH und HEAP, 1973; DIEHL u. a., 1974; DOWNEY u. a., 1975; HENDRICKS und HANDLIN, 1974). Dies ist bisher bei vielen in Versuch genommenen Haustieren (Rind, Schaf und Schwein) und Versuchstieren (Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen) gelungen (LAUDERDALE, 1972; INSKEEP und PEXTON, 1974; POYSER u. a., 1970; BLATCHLEY und DONOVAN, 1969). Es deutet jedoch alles daraufhin, daß die Wirkungsweise des exogen applizierten Hormons bei den verschiedenen Tierarten, einschließlich der Primaten, unterschiedlich ist. Während bei den Primaten und beim Rind ein Abbruch der Trächtigkeit (KIRTON u. a.) — nur bedingt möglich ist, gelingt es beim Schwein in jeder Gestationsphase (HOLTZ und LINDLOFF, 1976). Nebeneffekte (Diarrhöe und Nausea) wie sie beim Menschen häufig sind, werden bei den Tieren kaum beobachtet und sind aller Wahrscheinlichkeit nach artspezifisch. Eine Retentio secundinarum wie beim Rind kommt beim Schwein schon bei Normalgeburt äußerst selten vor und war auch bei der Prostaglan-

din-induzierten Geburt nicht zu verzeichnen. Nebenwirkungen in Form von vermehrter Kotausscheidung, gesteigerter Atemfrequenz und zunehmender Nervosität beim Schwein (DIEHL, u. a., 1974), die nach ASH und HEAP (1973) als mögliches Resultat einer Kontraktionsstimulierung der glatten Muskulatur zu betrachten sind, wurden nach der Applikation des Analoges nicht festgestellt. Auch das Intervall zwischen Applikation und Beginn der Geburt ($23,8 \pm 9,4$ Stunden im Versuch Teil I, $23,3 \pm 0,9$ im Teil II und $24,5 \pm 1,3$ im Teil III bei der 5 mg-Dosierung) entspricht den erfolgreichsten, bisher beschriebenen Ergebnissen. Von den insgesamt 17 Sauen aus den 3 Versuchsteilen war nach Behandlung mit 5,0 mg Prostaglandin-Analog nur ein „nicht-reagentes“ Tier (s. o.) zu verzeichnen. Damit liegt die Erfolgsquote mit dieser Dosierung bei über 94%. Die später einsetzende Geburt bei der Sau Nr. 4 (Tab. 8) ist nicht zu erklären. Das Tier unterschied sich hinsichtlich Rasse, Wurfzahl und Injektionszeitpunkt (am 111. Tag der Gravidität) nicht von denen der Behandlungsgruppen. Anzeichen einer Rassenspezifität bezüglich der Ansprechbarkeit auf die Prostaglandinbehandlung scheinen nicht vorzuliegen. In der Literatur jedenfalls liegt kein Hinweis auf Rassenunterschiede vor, und auch die 2 Kreuzungsschweine aus dem Versuch Teil III sprachen ohne weiteres auf die Behandlung an.

Aus dem Versuch Teil I war eine deutliche Verkürzung der Trächtigkeitsdauer (Tab. 1) von $114,8 \pm 1,9$ bei den Kontrolltieren auf $112,2 \pm 1,3$ Tagen bei der 1,67 mg Dosierung zu ersehen. Beide Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander, legten aber die Vermutung nahe, daß bereits eine Dosierung unter 5 mg zur verfrühten Geburt führen könnte; bei Heraufsetzung der Dosis auf 3,0 bzw. 4,0 mg pro Tier (Tab. 8) waren von 5 Sauen jeweils 2 „nicht-reagente“ (Nr. 6, 10, 11 und 15) zu verzeichnen. Dieses Ergebnis und die

Tatsache, daß eine Erhöhung der Dosis von 5 mg auf 15 mg/Tier (Tab. 1) keine weitere Verkürzung des Intervalls zwischen Injektion und Geburt erbracht hatte, lassen 5 mg des Analogs pro Tier als optimale Dosis erscheinen. Die bei dieser Dosierung ermittelten Werte von $213,7 \pm 113,5$ Minuten als Geburtsdauer (Tab. 2), $3,7 \pm 3,1$ Stunden als Abgang der letzten Nachgeburt p.p. (Tab. 4), $18,7 \pm 9,5$ bzw. $15,1 \pm 9,4$ Minuten als Austreibungszeit pro Ferkel (Tab. 3) bzw. pro Kilogramm-Wurfgewicht (Tab. 3) zeigten keine wesentlichen Unterschiede zur Kontrollgruppe ($p > 0,05$). Sie liegen damit noch in den physiologischen Grenzen und lassen bezüglich dieser Parameter sowie der beobachteten klinischen Anzeichen auf keine Nachteile der induzierten Geburt schließen.

Aus der Wurfgröße (Tab. 4) bei der nächstfolgenden Geburt nach einer früheren Geburtseinleitung und dem Intervall zwischen Absetzen der Ferkel und nächster Konzeption p.p. (Tab. 4) ist zu schließen, daß die Fertilität der Sauen nicht beeinträchtigt wurde. Eine Sau der niedrigsten Dosisgruppe (0,55 mg) konzipierte zwar nach wiederholtem Belegen aus unerklärlichen Gründen nicht, ein Zusammenhang zwischen Prostaglandinbehandlung und Sterilität ist jedoch unwahrscheinlich.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren ein niedrigeres Geburtsgewicht (Tab. 6, nur Versuch I) und eine geringere Überlebensrate (Tab. 6 und 9) der Ferkel nach Vorverlegung der Geburt auf den 111. bzw. 112. Tag (Prostaglandin am 110. bzw. 111. Tag) zu registrieren. In der Literatur ist dies nicht erwähnt worden, außer von DOWNEY u. a. (1975), die bei einer um etwa 2–3 Tage vorverlegten Geburt eine leichte Erhöhung der Ferkelyerluste während der Säugetzeit feststellten, was wahrscheinlich mit den etwas geringeren Geburtsgewichten zusammenhing. In den eigenen Versuchen war das Erdrücken die häufigste Todesursache (Tab. 7) und das niedrig-

ste Geburtsgewicht insofern nicht als überwiegender Faktor der Mortalität zu sehen, als nach eigenen Beobachtungen nicht immer die schwersten Ferkel die beste Überlebenschance hatten und die höchste tägliche Zunahme zeigten. Anhand der täglichen Zunahme der Ferkel in den ersten 14 Tagen bzw. 35 Tagen p.n. (Tab. 5) ist keine negative Auswirkung der Geburtsvorverlegung ersichtlich.

Die Überlebensrate von $83 \pm 16\%$ im Versuch Teil II liegt um 4% höher als im Versuch Teil I mit $79 \pm 16\%$ (statistisch nicht abzusichern). Verglichen mit den Angaben von ASH und HEAP (1973), wobei von 119 am 111. Trächtigkeitstag geborenen Ferkeln nach Geburtseinleitung mit ICI 79939 nur 77 (d. h. etwa 65%) die ersten 3 Wochen post natum überlebten, sprechen die eigenen Zahlen für ein positiveres Ergebnis. Obwohl der Unterschied bezüglich Überlebensrate und Geburtsgewicht bei den Versuchs- und den Kontrollgruppen (Tab. 6 und 9) statistisch nicht abzusichern ist, empfiehlt es sich, die Geburtseinleitung nicht vor dem 111. Tag der Gravidität zu unternehmen. Der oben genannte (4% ige) Unterschied in der Überlebensrate ist bei dem kleineren Tiermaterial zwar weniger bedeutend, in großen Betrieben würde ein solcher Verlust jedoch als wirtschaftlicher Faktor eine Rolle spielen.

Nach der Applikation von Prostaglandin- F_{2a} zeigten die Progesteronkonzentrationen bei den einzelnen Versuchsaunen fast das gleiche Bild (Abb. 1–7). Im Vergleich zu den Kontrolltieren (Abb. 8–13) bei denen die Hormonkonzentration noch 24 Stunden nach der Placeboinjektion konstant hoch liegt (Tab. 11, Abb. 15), fällt sie bei den PGF $_{2a}$ -behandelten Tieren steil ab. Bei beiden Tiergruppen wird ein Minimum von 4,4 ng/ml (bei den Versuchstieren) bzw. 3,9 ng/ml (bei den Kontrolltieren) in der ersten Geburtsphase erreicht. Die Verlaufskurve im Plasmalogesteronwert (Abb. 14) ähnelte denen, die in der

Literatur für das Rind (LAMOND u. a., 1973) bzw. das Schwein (DIEHL u. a., 1974) beschrieben sind. Besonders der Abfall der Progesteronwerte im Blut von 12,3 ng/ml vor der Prostaglandin-Applikation auf 4,7 ng/ml 12 Stunden später (einhergehend mit einer Regression der corpora lutea, COGGINS u. a., 1975) stimmt mit den bisherigen Befunden (DIEHL u. a., 1974; HENRICKS und HANDLIN, 1974; KILLIAN und DAY, 1974) überein. Er wird als Beweis für die luteolytische Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ beim Schwein betrachtet.

Bei der Konzentration der freien Gesamtöstrogene im Blutplasma fällt auf, daß bei den Versuchssauen (Tab. 10; Abb. 1—7 und 14) die deutliche Tendenz eines schnelleren Anstiegs messbar war, wobei zu vermerken ist, daß die hier aufgezeigten Werte einerseits die folgenden 24 Stunden nach Applikation des $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analog und andererseits gleichermassen die letzten 24 Stunden vor der Geburt widerspiegeln. Der Anstieg von $4,5 \pm 1,9$ ng/ml 0—3 Stunden nach Applikation auf $7,8 \pm 7,0$ 0—3 Std. a.p. (ante partum) ist jedoch aufgrund der verhältnismäßig großen Streuung nicht signifikant. Bei der Kontrollgruppe ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Östrogenwerten um die Applikationszeit ($3,4 \pm 1,4$ — $4,0 \pm 1,3$ ng/ml) und denen um die Geburt ($6,4 \pm 1,7$ — $7,2 \pm 2,8$ ng/ml). Die Frage, ob der Hormonanstieg bei den Versuchstieren durch die Prostaglandinbehandlung oder geburtsphysiologisch bedingt ist, läßt sich hier nicht beantworten.

Durch eigene Untersuchungen wurde nicht geklärt, ob die vorzeitige Geburtsauslösung mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ durch eine zusätzliche oxytotische Wirkung neben der luteolytischen Wirkung zustande kommt. Aus der Literatur (EINARSSON u. a., 1975) ist bekannt, daß zumindest in vitro an Uterusstreifen vom Schwein durch Prostaglandin Kontraktionen auszulösen waren. Beim Menschen wird diese kontraktionsauslösende Wirkung

sogar als Hauptfaktor in der Geburtseinleitung mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ angesehen. Messungen der Uterusmotilität beim Schwein in vivo, wie sie bei der Frau praktiziert wurden, könnten auch hier die oxytotische Wirkung des Prostaglandins abklären.

5. Schlußfolgerung

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist ersichtlich, daß beim Schwein mit Prostaglandin-Analog eine Geburtsauslösung möglich ist. Da aber die Überlebensrate der Ferkel aus vorverlegten Geburten ($79 \pm 16\%$ bei den am 111. und $83 \pm 16\%$ bei den am 112. Trächtigkeitstag geborenen Ferkel mit einer Dosis von 5,0 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analog) verglichen mit jener der Kontrollgruppe ($94 \pm 7\%$) einen Verlusttrend zeigt, bleibt der Einsatz dieses Mittels in Schweinezuchtbetrieben nur bedingt möglich. Vor allem ist ein Vergleich von Überwachungskosten (Wochenenddienst und Nachtdienst von Arbeitern und Tierärzten), die durch die Geburtseinleitung vermieden werden könnten, mit Ertragsverlusten durch höhere Ferkelverluste für eine Stellungnahme erforderlich. Schon durch das Verlegen des Applikationstermins vom 110. auf den 111. Trächtigkeitstag ist eine Verbesserung der Überlebensrate der Ferkel von 4% erzielt worden. Dieser Unterschied ist statistisch zwar nicht abgesichert ($p > 0,05$; U-Test), jedoch liegt die Vermutung nahe, daß die Geburtseinleitung am 112. Tag noch bessere Ergebnisse bringen könnte. Ohne Ferkelverluste wäre ein Einsatz von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -Analog, aufgrund der guten Verträglichkeit des Präparats für die Mutterschweine, zur Geburtsplanung beim Schwein vertretbar.

Literaturverzeichnis

- Adams, W. M. u. Wagner, W. G. (1970): The role of corticoids in parturition. Biol. Reprod. 3, 223—228.

- Aiken, J. W. (1972): Aspirin and indometacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of foetus. *Nature* 240, 21—25.
- Allen, W. R. u. Rowson, L. E. (1973): Control of mare's estrous cycle by prostaglandins. *J. Reprod. Fert.* 33, 539.
- Anderson, L. L., Bland, K. P. u. Melampy, R. M. (1969): Comparative aspects of uterine luteal relationships. *Rec. Progr. Horm. Res.* 25, 57.
- Anderson, N. (1970): Program notes on structures and nomenclature. *Ann. N. Y. acad. Sci.* 180, 14.
- Ash, R. W. u. Heap, R. B. (1973): The induction and synchronisation of parturition in sows treated with I.C.I. 79 939, an analog of prostaglandin $F_{2\alpha}$. *J. Agric. Sci. Camb.* 81, 365—368.
- und — (1975): Estrogen, progesteron and corticoid concentrations in peripheral plasma of sows during pregnancy, parturition, lactation and after weaning. *J. Endocrin.* 64, 141—154.
- Barrett, S., Blockley, M. A., Brown, J. M., Cumming, J. A., Goding, T. R. u. Moll, B. J. (1971): Initiation of the estrous cycle in the ewe by infusion of $PGF_{2\alpha}$ to the autotransplanted ovary. *J. Reprod. Fert.* 24, 136.
- Behrman, H. R., McDonald, G. J. u. Greep, R. O. (1971): Regulation of ovarian cholesterol esters: Evidence for the enzymatic sites of prostaglandin induced loss of corpus luteum function. *Lipids* 6, 791—796.
- Blatchley, F. R. u. Donovan, B. T. (1969): Luteolytic effect of prostaglandin in the guinea-pig. *Nature, Lond.* 221, 1065—1066.
- und — (1970): The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and prostaglandin E_2 upon luteal function and ovulation in the guinea-pig. *J. Endocr.* 53, 493—501.
- Bobrik, J. (1973): Die Wirkung von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ auf das Myometrium von Wiederkäuern und Fleischfressern in vitro. *Diss. Med. vet., München.*
- Bygdeman, M., Kuron, S. V., Mukherjee, T., Roth-Brandl, U. u. Wiquist, N. (1970): The effect of $PGF_{2\alpha}$ compound on the contractility of the pregnant human uterus. *Amer. J. Obstet., Gynecol.* 106, 567—572.
- Bygdeman, M., Toppozada, M. u. Wiquist, N. (1971): Induction of midtrimester by intraamniotic administration of prostaglandin $F_{2\alpha}$. *Acta physiol. Scand.* 82, 415—416.
- Cadwell, B. V., Anletta, F. J., Gordon, J. W. u. Speroff, L. (1972): Further studies on the role of prostaglandins in the reproduction physiology. In: WHO Meeting „Prostaglandins in fertility control“. Jan. 1972, 18—20. Hrsg.: S. Bergström, K. Green, B. Samuelsson, Karolinska Inst., Stockholm, 217—232.
- Coggins, E. G., Vanhorn, D. u. First, N. L. (1975): Effect of $PGF_{2\alpha}$ on gestation in sows treated with progesterone or PMSG and HCG. *J. Anim. Sci.* 41, 346—347 abstr.
- Coutinho, E. M. u. Maia, H. S. (1971): The contractile response of the human uterus, fallopian tubes and ovary to prostaglandins in vivo. *Fert. steril.* 22, 539—543.
- Cropper, A. D., Leman, A. D. u. Diehl, J. R. (1975): Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and neostigmine on parturition in swine. *J. Anim. Sci.* 41, 347.
- Diehl, J. R., Godke, R. A., Killian, D. B. u. Day, B. N. (1974): Induction of parturition with prostaglandin $F_{2\alpha}$. *J. Anim. Sci.* 38, 1229—1234.
- Diehl, J. R. u. Day, B. N. (1973): Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on luteal function in swine. *J. Anim. Sci.* 37, 307—308.
- und — (1974): Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on luteal function in swine. *J. Anim. Sci.* 39, 392—396.
- Downey, B. R., Coulon, R. D. u. Baker, R. D. (1975): Controlled farrowing program using prostaglandins. *J. Anim. Sci.* 41, 349.
- Einarsson, S., Viring, S. u. Lindell, J. O. (1975): The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and oxytocin on porcine myometrium in vitro. *Zuchthygiene* 10, 135—139.
- Embrey, M. P. (1970): Effects of prostaglandins on human uterus in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. obstet.* 8, 159—160.
- Fulka, J., Mothik, J. u. Pavlok, A. (1975): Fertilization rate after synchronisation of the estrous cycle in heifers with prostaglandins $F_{2\alpha}$. *Theriogenology* 3, 107.
- Gans, P. (1972): Effects of prostaglandins and oxytocin on the uterine motility of the living rat under various hormonal conditions. *Adv. Biosci.* 9, 783.
- Garverick, H. A., Day, B. N., Mather, E. C., Gomez, L. u. Thompson, G. B. (1972): Use of oestrogen with dexamethasone for inducing parturition in beefcattle. *J. Anim. Sci.* 35, 241—242.

- Gillepsie, A. (1972): Interrelationship between oxytocin (endogenous and exogenous) and prostaglandins. *Adv. Biosci.* 9, 761—767.
- Graf, U., Henning, H. J. u. Stange, K. (1966): Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York.
- Gutknecht, G. D., Cornette, J. C. u. Pharris, B. B. (1969): Antifertility properties of PGF_{2α}. *Biol. Reprod.* 1, 367—371.
- Gutknecht, G. D., Duncan, G. W. u. Wyngarden, L. J. (1972): Inhibition of prostaglandin F_{2α} or L. H. — induced luteolysis in the pseudopregnant rabbit by 17 β-estradiol. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. med.* 139, 406—410.
- Gutknecht, G. D. u. Johnson, J. O. (1972): Direct luteolytic effect of locally administered prostaglandin F_{2α} in the pregnant hamster. *Biol. Reprod.* 7, 108—109 abstr.
- Hartl, M. (1974): Versuche zur Freisetzung von Luteinisierungshormon mit einem synthetischen Releasinghormon sowie zur Wirkung von Prostaglandin auf die Zyklussteuerung beim Rind. *Diss. Med. vet.*, München.
- Hearnshaw, H., Restall, B. J. u. Gleeson, A. R. (1973): Observations on the luteolytic effects of prostaglandin F_{2α} during the estrous cycle and early pregnancy in the ewe. *J. Reprod. Fert.* 32, 322—323 abstr.
- Henzl, M. R., Arevalo, T. N., Noriega, L., Aznar, R., Ortega, E. u. Segre, E. (1972): Quantitation of uterine activity after vaginal administration of prostaglandin. *Adv. Biosci.* 9, 767.
- Henricks u. a. (1975): zit. nach HOLTZ und LINDLOFF, 1976.
- Henricks, D. M. u. Handlin, D. L. (1974): Induction of parturition in the sow with prostaglandin F_{2α}. *Theriogenology* 1, 7—13.
- Hixon, J. E. u. Hansel, W. (1974): Evidence for preferential transfer of prostaglandin F_{2α} to the ovarian artery following intra-uterine administration in cattle. *Biol. Reprod.* 11, 543—552.
- Hoffmann, B. (1972): Bestimmung von Steroidhormonen beim weiblichen Rind, Entwicklung von Meßverfahren und physiologischen Daten. *Habilitationschrift*, Technische Universität München-Weihenstephan.
- Holtz, W. u. Lindloff, G. (1976): Prostaglandine als Hilfsmittel zur Steuerung der Fortpflanzungsfunktionen beim Rind, Schaf und Schwein. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* (im Druck).
- Inskeep, E. K. (1973): Potential uses of prostaglandins in control of reproductive cycles in domestic animals. *J. Anim. Sci.* 36, 1149.
- Inskeep, E. K. u. Pexton, J. E. (1974): Effect of pregnancy on response of ewes to PGF_{2α}. *J. Anim. Sci.* 39, 212 abstr.
- Karim, S. M. M., Trussell, R. R., Patel, R. C. u. Hillier, K. (1968): Response of pregnant human uterus to PGF_{2α}-induction of labour. *Brit. Med. J.* 4, 621—623.
- Karim, S. M. M. u. Sharma, S. D. (1971a): Oral administration of prostaglandin for the induction of labour. *Brit. Med. J.* 1, 26—262.
- und — (1971b): Therapeutic abortion and induction of labour by the intravaginal administration of prostaglandin E₂ and F_{2α}. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.* 78, 294—300.
- und — (1971c): Second trimester abortion with single intraamniotic injection of PGE₂ or PGF_{2α}. *Lancet* 2, 47—48.
- Karim, S. M. M. (1971): Effects of oral administration of prostaglandins E₂ and F_{2α} on the human uterus. *J. obstet. Gynecol. Brit. Commonw.* 78, 289.
- Karim, S. M., Sharma, S. D., Filshie, G. M., Salum, J. A. u. Ganesan, P. A. (1972): Termination of pregnancy with prostaglandin analogs. *Adv. Biosci.* 9, 811.
- Killian, D. B. u. Day, B. N. (1974): Controlled farrowing with prostaglandin F_{2α}. *J. Anim. Sci.* 39, 214.
- Killian, D. B., Davis, D. L., Long, T. u. Day, B. N. (1975): Effects of PGF_{2α} and ovariectomy in pregnant gilts. *J. Anim. Sci.* 41, 361—362.
- Kirton, K. T., Pharris, B. B. u. Forbes, A. D. (1970): Some effects of prostaglandins E₂ and F_{2α} on the pregnant rhesus monkey. *Biol. Reprod.* 3, 163.
- Kirton, K. T., Duncan, G., Oesterling, T. u. Forbes, A. D. (1971): Prostaglandins and reproduction in the rhesus monkey. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180, 445.
- Koering, M. J. u. Kirton, K. T. (1973): The effects of PGF_{2α} on the structure and function of the rabbit ovary. *Biol. Reprod.* 9, 226—245.
- Kraeling, R. R., Raxupecsek, G. B. u. Ball,

- G. B. (1975): Estradiol inhibition of $PGF_{2\alpha}$ luteolysis in the pig. *J. Anim. Sci.* 41, 363.
- Lamond, D. R., Tomlinson, R. V., Drost, M., Hendricks, D. M. u. Jöchle, W. (1973): Studies of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the cow. *Prostaglandins* 4, 2.
- Lamond, D. R. u. Drost, M. (1973): Counter-current transfer of prostaglandin in the ewe. *Prostaglandins* 4, 691—702.
- Lauderdale, J. W. (1972): Effects of $PGF_{2\alpha}$ on pregnancy and estrous cycle of cattle. *J. Anim. Sci.* 35, 246.
- Lauderdale, J. W., Chenault, J. W., Seguin, B. E. u. Thatcher, W. W. (1973): Fertility of cattle after $PGF_{2\alpha}$ treatment. *J. Anim. Sci.* 37, 319.
- Lauderdale, J. W., Seguin, B. E., Stellflug, J. N., Chenault, J. R., Thatcher, W. W., Vincent, C. K. u. Loyancano, A. F. (1974): Fertility of cattle following $PGF_{2\alpha}$ injection. *J. Anim. Sci.* 38, 964—967.
- Liggins, G. C. u. Griewes, S. A. (1971): Possible roles of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in parturition in sheep. *Nature* 232, 629.
- Lindloff, G. (1975): Die Wirkung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ auf Gelbkörperfunktionen beim Göttinger Miniaturschwein. Diss. Tierzucht Univ. Göttingen.
- Loeb, L. (1923): The effect of extirpation of uterus on the life and function of the corpus luteum in the guinea-pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 20, 441.
- Louis, T. M., Stellflug, J. N., Seguin, B. E. u. Hafs, H. D. (1923a): Disappearance of injected $PGF_{2\alpha}$ in heifers. *J. Anim. Sci.* 37, 319.
- Louis, T. M., Hafs, H. D. u. Seguin, B. E. (1973b): Progesterone, LH, estrus and ovulation after $PGF_{2\alpha}$ in heifers. *Proc. Soc. Expec. Biol. Med.* 143, 152.
- McCracken, J. A., Glew, M. E. u. Scaramuzzi, R. J. (1970): Corpus luteum regression induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$. *J. Clin. Endocr. and Metab.* 30, 544.
- McCracken, J. A. (1971): Prostaglandins and corpus luteum regression. *Ann. N. Y. acad. Sci.* 180, 456.
- McCracken, J. A., Barcikowski, B., Carlson, J. C., Geen, K. u. Samuelsson, B. (1972): The physiological role of $PGF_{2\alpha}$ in corpus luteum regression. *Adv. Biosci.* 9, Int. Conf. PG. Ed. Bergström, Bernhard pp. 599—642. Pergamon Press Vieweg, Braunschweig.
- Minar, M. u. Schilling, E. (1970): Die Beeinflussung des Geburtstermins beim Schwein durch gestiegene Hormone. *Dt. tierärztl. Wschr.* 77, 428—431.
- Molokwu, E. C. I. u. Wagner, W. C. (1973): Endocrine physiology of the puerperal sow. *J. Anim. Sci.* 36, 1158—1163.
- Moor (1968): zit. nach McCracken, 1971.
- Mosler, K. H., Czekanowski, R. u. Dörnhöfer, G. (1972): Comparative studies of the effect of oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the uterus. *Adv. Biosci.* 9, 751.
- Parvizi, N., Elsaesser, F., Smidt, D. u. Ellendorf, F. (1976): Plasma luteinizing hormone and progesterone in late adult female pig during the estrous cycle, late pregnancy, lactation, after ovariectomy and after pentobarbitaltreatment. *J. Endocrinol.* (im Druck).
- Pharris, B. B. u. Wyngarden, L. J. (1969): The effect of $PGF_{2\alpha}$ on the progesteron content of the ovaries from pseudo-pregnant rats. *Proc. Soc. expec. Biol. Med.* 130, 92.
- Pharris, B. B. (1971): Prostaglandin induction of luteolysis. *Ann. N. Y. acad. Sci.* 180, 436.
- Pickles, V. R., Hall, W. J., Clegg, P. C. u. Sullivan, T. J. (1966): Some experiments on the mechanism of action of prostaglandin on the guinea-pig and rat myometrium. In endogenous substances affecting the myometrium. (ed. V. R. Pickles and R. J. Fitzpatrick) *Mem. Soc. Endocrinol.* 14, 89.
- Poyser, N. L., Horton, E. W., Thompson, C. J. u. Los, M. (1970): Identification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ released by distension of the guinea-pig uterus in vivo. *J. Endocrin.* 48, XI, iii
- Roche, J. F. (1974): Synchronisation of estrous and fertility following artificial insemination in heifers given prostaglandin $F_{2\alpha}$. *J. Reprod. Fert.* 37, 135.
- Roth-Brandl, U. u. Adams, M. (1970): An evolution of the possible use of PGE_1 , E_2 and $F_{2\alpha}$ for induction of labour. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 49, suppl. 5.
- Roth-Brandl, U., Bygdeman, M., Wikvist, N. u. Bergström, S. (1970): Prostaglandins for induction of therapeutic abortion. *Lancet* 1, 190—191.
- Samuelsson, B. u. Stållberg, G. (1963): Structure and synthesis of a derivative of prostaglandin E. *Acta chem. scand.* 17, (3), 810—6.
- Shaerer, I. J., Purvis, K., Jenkin, G. u.

- Haynes, N. B. (1972): Peripheral plasma progesterone and estradiol 17 β levels before and after puberty in gilts. *J. Reprod. Fert.* 30, 347—360.
- Siiteri, P. K. u. McDonald, P. C. (1966): Origin of placental estrogen precursors during pregnancy. *J. cl. Endocr.* 26, 751.
- Spears, A. B., Bercovitz, W. L., Reynolds, J. L., Kreider, J. L. u. Godke, R. A. (1974): Induction of parturition in beef cattle with estradiol and PGF₂ α . *J. Anim. Sci.* 39, 227.
- Speroff, L. u. Ramwell, P. W. (1970): Prostaglandin in reproductive physiology. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 107, 1111—1130.
- Speroff, L., Cadwell, B. V., Brock, W. A., Anderson, G. G. u. Hobbins, J. C. (1972): Hormone levels during PGF₂ α infusions for therapeutic abortion. *J. clin. Endocr.* 34, 531—536.
- Tervit, H. R., Rowson, L. E. A. u. Brand, A. (1973): Synchronisation of estrous in cattle using a prostaglandin analog. *J. Reprod. Fert.* 34, 179.
- Toppozada, M., Bygdeman, M. u. Wiqvist, N. (1971): Induction of abortion by intra-amniotic administration of prostaglandin F₂ α . *Contraception* 4, 293—303.
- Tröger, C. P. (1968): Untersuchungen über Fehl- und Frühgeburt bei der Hündin. *Kleintierpraxis* 7, 192—196.
- Wiqvist, N., Beguin, F., Bygdeman, M. u. Toppozada, M. (1972): 15 (S) — 15 — Methyl — Prostaglandin F₂ α Myometrial response and abortifacient efficacy. *Adv. Biosci.* 9, 831.
- Witherspoon, D. M., Lamond, D. R., Thompson, F. N. u. Stevenson, W. (1975): Efficacy of a prostaglandin analogue in reproduction in the cycling mare. *Theriogenology* 3, 21—30.
- Zerobin, K., Jöchle, W. u. Steingruber, Ch. (1973): Termination of pregnancy with prostaglandin E₂ (PGE₂) and F₂ α (PGF₂ α) in cattle. *Prostaglandins* 4, 891—901.